

NITROGEN-CONTAINING CONDENSED RING COMPOUND, ITS PRODUCTION AND AGENT

Publication number: JP11152275 (A)

Publication date: 1999-06-08

Inventor(s): KAJINO MASAHIRO; MORIMOTO SHINJI; INABA ATSUHIRO; NAGAYA HIDEAKI +

Applicant(s): TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD +

Classification:

- international: **A61K31/505; A61K31/517; A61P11/00; A61P17/00; A61P27/02; A61P27/14; A61P27/16; A61P37/08; A61P43/00; C07D239/96; C07D471/04; C07D487/04; C07D495/04; A61K31/505; A61K31/517; A61P11/00; A61P17/00; A61P27/00; A61P37/00; A61P43/00; C07D239/00; C07D471/00; C07D487/00; C07D495/00; (IPC1-7): A61K31/505; C07D239/96; C07D471/04; C07D487/04; C07D495/04**

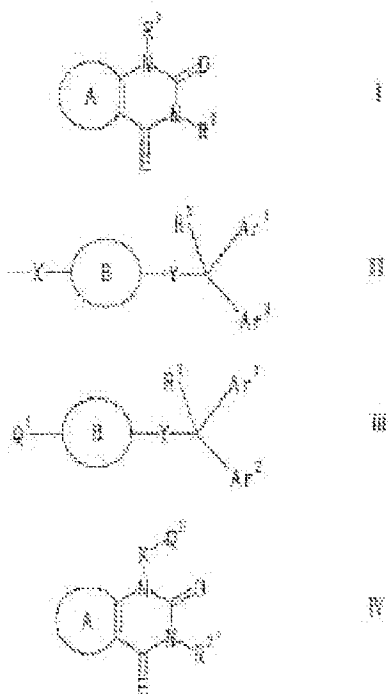
- European:

Application number: JP19980257761 19980911

Priority number(s): JP19980257761 19980911; JP19970250960 19970916

Abstract of JP 11152275 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound useful as a preventing and therapeutic agent for an allergic disease, atopic dermatitis, allergic rhinitis, asthma, allergic conjunctivitis, urticaria, etc. **SOLUTION:** This compound is represented by formula I ring A is a (substituted) cyclic hydrocarbon or a (substituted) nitrogen-containing heterocycle; D and E are each O or S; either one of R<1> and R<2> is a group of formula II [Ar<1> and Ar<2> are each a (substituted) aromatic or the like; ring B is a (substituted) nitrogen-containing heterocycle; X and Y are a direct bond, O, S(O)_p (p is 0 to 2) or the like; R<3> is H, a (substituted)hydroxy or the like] and the other is H, cyano or the like, e.g. 2,4-dioxo-1-[3-(4-diphenylmethoxy-1-piperidiny)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline. The compound of formula I is obtained by reacting, e.g. a compound (salt) of formula III (Q<1> is a leaving group) with a compound (salt) of formula IV (Q<2> is a reactive group; R<2> is H, cyano or the like).



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-152275

(43) 公開日 平成11年(1999) 6月8日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I
C 0 7 D 239/96		C 0 7 D 239/96
A 6 1 K 31/505	A B F	A 6 1 K 31/505
	A B L	A B F
	A B M	A B L
	A C D	A B M
		A C D

審査請求 未請求 請求項の数23 O L (全118頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平10-257761	(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22) 出願日	平成10年(1998) 9月11日	(72) 発明者	梶野 正博 大阪府豊中市曾根東町1丁目10番24-205号
(31) 優先権主張番号	特願平9-250960	(72) 発明者	森本 真二 大阪府大阪市淀川区十三本町3丁目4番24-402号
(32) 優先日	平9(1997) 9月16日	(72) 発明者	稲葉 敦宏 京都府長岡京市緑が丘20番13-205号
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(72) 発明者	長屋 秀明 大阪府豊中市曾根西町3丁目12番18号
		(74) 代理人	弁理士 朝日奈 忠夫 (外1名)

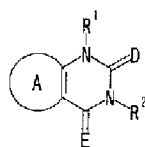
(54) 【発明の名称】 含窒素縮合環化合物、その製造法および剤

(57) 【要約】

【課題】優れた抗喘息作用、抗アレルギー作用を有するキナゾリン誘導体、その製造法及びその医薬組成物を提供する。

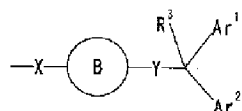
【解決手段】式

【化1】



〔式中、A環は置換基を有していてもよい同素環又は置換基を有していてもよい含窒素複素環を、D及びEはO又はSを、R¹及びR²はいずれか一方が式

【化2】



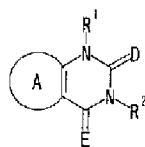
(式中、Ar¹及びAr²は置換基を有していてもよい芳

香族基を、Ar¹とAr²は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい縮合環基を形成していてもよく、B環は置換基を有していてもよい含窒素複素環を、X及びYは結合手、O、S (O) p (pは0~2の整数)、NR⁴ (R⁴はH又は低級アルキル基) 又は置換基を有していてもよく、ヘテロ原子1ないし3個を介していてもよい2価の直鎖状低級炭化水素基を、R³はH、置換基を有していてもよいヒドロキシ基又はエステル化されていてもよいカルボキシル基を示す) で表される基を示し、他方が水素原子、シアノ基又は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物又はその塩。

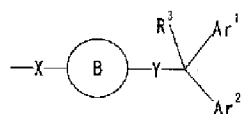
【特許請求の範囲】

【請求項1】式

【化1】



〔式中、A環は置換基を有していてもよい環状炭化水素または置換基を有していてもよい含窒素複素環を示し、DおよびEはそれぞれ同一または異なって酸素原子または硫黄原子を示し、R¹およびR²はいずれか一方が式【化2】



〔式中、Ar¹およびAr²はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を示し、Ar¹とAr²は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい縮合環基を形成していてもよく、B環は置換基を有していてもよい含窒素複素環を示し、XおよびYはそれぞれ同一または異なって結合手、酸素原子、S(O)_p (pは0ないし2の整数を示す)、NR⁴ (R⁴は水素原子または低級アルキル基を示す) または置換基を有していてもよく、ヘテロ原子1ないし3個を介していてもよい2価の直鎖状低級炭化水素基を示し、R³は水素原子、置換基を有していてもよいヒドロキシ基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。) で表される基を示し、他方が水素原子、シアノ基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。) で表される化合物またはその塩。

【請求項2】A環が (i) ハロゲン原子、(ii) C₁₋₃アルキレンジオキシ基、(iii) ニトロ基、(iv) シアノ基、(v) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(vi) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に

窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、(vii) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、(viii) (a) ハロゲン原子、(b) C₁₋₃アルキレンジオキシ、(c) ニトロ、(d) シアノ、(e) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、(f) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、(g) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、(h) C₃₋₆シクロアルキル、(i) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ、(j) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、(k) ヒドロキシ、(l) アミノ、(m) モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、(n) ジ-C₁₋₆アルキルアミノ、(o) 5ないし6員環状アミノ、(p) C₁₋₆アルキルカルボニル、(q) カルボキシル、(r) C₁₋₆アルコキシカルボニル、(s) カルバモイル、(t) モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル、(u) ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、(v) C₆₋₁₀アリールカルバモイル、(w) スルホ、(x) C₁₋₆アルキルスルホニル、(y) C₆₋₁₀アリール、(z) C₆₋₁₀アリールオキシ、(aa) C₇₋₁₆アラルキルオキシ、(bb) オキソ、(cc) チオカルバモイル、(dd) モノ-C₁₋₆アルキルチオカルバモイル、(ee) ジ-C₁₋₆アルキルチオカルバモイル、(ff) C₆₋₁₀アリールチオカルバモイル、(gg) C₇₋₁₆アラルキル、(hh) C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルまたは(ii) カルボキシル-C₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、(ix) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アル

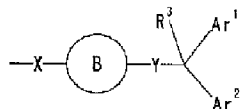
キル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(x)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、(xi)ヒドロキシ基、(xii)アミノ基、(xiii)モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(xiv)ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(xv)5ないし6員環状アミノ基、(xvi) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(xvii)カルボキシル基、(xviii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(xix)カルバモイル基、(xx)モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、(xxi)ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、(xxii) C_{6-10} アリール-カルバモイル基、(xxiii)スルホ基、(xxiv) C_{1-6} アルキルスルホニル基、(xxv)(a)ハロゲン原子、(b) C_{1-3} アルキレンジオキシ、(c)ニトロ、(d)シアノ、(e)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、(f)ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、(g)ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、(h) C_{3-6} シクロアルキル、(i)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、アミノ、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ、(j)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、(k)ヒドロキシ、(l)アミノ、(m)モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(n)ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(o)5ないし6員環状アミノ、(p) C_{1-6} アルキル-カルボニル、(q)カルボキシル、(r) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、(s)カルバモイル、(t)モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(u)ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(v) C_{6-10} アリール-カルバモイル、(w)(x) C_{1-6} アルキルスルホニル、(y) C_{6-10} アリール、(z) C_{6-10} アリールオキシ、(aa) C_{7-16} アラルキルオキシ、(bb)オキソ、(cc)チオカルバモイル、(dd)モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、(ee)ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、(ff) C_{6-10} アリール-チオカルバモイル、(gg) C_{7-16} アラルキル、(h) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキルまたは(ii)カルボキシル- C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、(xxvi)(a)ハロゲン原子、(b) C_{1-3} アルキレンジオキシ、(c)ニトロ、

(d)シアノ、(e)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、(f)ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、(g)ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、(h) C_{3-6} シクロアルキル、(i)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、アミノ、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ、(j)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、(k)ヒドロキシ、(l)アミノ、(m)モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(n)ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(o)5ないし6員環状アミノ、(p) C_{1-6} アルキル-カルボニル、(q)カルボキシル、(r) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、(s)カルバモイル、(t)モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(u)ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(v) C_{6-10} アリール-カルバモイル、(w)スルホ、(x) C_{1-6} アルキルスルホニル、(y) C_{6-10} アリール、(z) C_{6-10} アリールオキシ、(aa) C_{7-16} アラルキルオキシ、(bb)オキソ、(cc)チオカルバモイル、(dd)モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、(ee)ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、(ff) C_{6-10} アリール-チオカルバモイル、(gg) C_{7-16} アラルキル、(hh) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキルまたは(ii)カルボキシル- C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{7-15} アラルキル基、(xxvii)(a)ハロゲン原子、(b) C_{1-3} アルキレンジオキシ、(c)ニトロ、(d)シアノ、(e)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、(f)ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、(g)ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、(h) C_{3-6} シクロアルキル、(i)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、アミノ、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ、(j)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、(k)ヒドロキシ、(l)アミノ、(m)モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(n)ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(o)5ないし6員環状アミノ、(p) C_{1-6} アルキル-

カルボニル、(q) カルボキシル、(r) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(s) カルバモイル、(t) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(u) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(v) C_{6-10} アリールカルバモイル、(w) スルホ、(x) C_{1-6} アルキルスルホニル、(y) C_{6-10} アリール、(z) C_{6-10} アリールオキシ、(aa) C_{7-16} アラルキルオキシ、(bb) オキソ、(cc) チオカルバモイル、(dd) モノ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、(ee) ジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、(ff) C_{6-10} アリールチオカルバモイル、(gg) C_{7-16} アラルキル、(hh) C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキルまたは(ii) カルボキシル- C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{6-10} アリールオキシ基、(xxviii) (a) ハロゲン原子、(b) C_{1-3} アルキレンジオキシ、(c) ニトロ、(d) シアノ、(e) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、(f) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、(g) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、(h) C_{3-6} シクロアルキル、(i) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ、(j) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、(k) ヒドロキシ、(l) アミノ、(m) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(n) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(o) 5ないし6員環状アミノ、(p) C_{1-6} アルキルカルボニル、(q) カルボキシル、(r) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(s) カルバモイル、(t) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(u) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(v) C_{6-10} アリールカルバモイル、(w) スルホ、(x) C_{1-6} アルキルスルホニル、(y) C_{6-10} アリール、(z) C_{6-10} アリールオキシ、(aa) C_{7-16} アラルキルオキシ、(bb) オキソ、(cc) チオカルバモイル、(dd) モノ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、(ee) ジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、(ff) C_{6-10} アリールチオカルバモイル、(gg) C_{7-16} アラルキル、(hh) C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキルまたは(ii) カルボキシル- C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ基、(xxix) オキソ基、(xxx) チオカルバモイル基、(xxxi) モノ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基、(xxxii) ジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基、(xxxiii) C_{6-10} アリールチオカルバモイル基、(xxxiv) C_{6-10} アリールカルボニルオキシ、

(xxxv) (a) ハロゲン原子、(b) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(c) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、(d) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、(e) C_{3-6} シクロアルキル、(f) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ、(g) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、(h) ヒドロキシ、(i) アミノ、(j) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(k) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(l) 5ないし6員環状アミノ、(m) C_{1-6} アルキルカルボニル、(n) カルボキシル、(o) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(p) カルバモイル、(q) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(r) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(s) C_{6-10} アリールカルバモイル、(t) スルホ、(u) C_{1-6} アルキルスルホニル、(v) C_{6-10} アリール、(w) C_{6-10} アリールオキシ、(x) C_{7-16} アラルキルオキシ、(y) チオカルバモイル、(z) モノ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、(aa) ジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、(bb) C_{6-10} アリールチオカルバモイル、(cc) C_{7-16} アラルキル、(dd) C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキルまたは(ee) カルボキシル- C_{1-6} アルキル基を有していてもよいアミノカルボニル、(xxvii) 炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5または6員の複素環基、(xxviii) C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(xxviii) C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、(xxix) ヒドロキシ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、(xxx) C_{1-6} アルコキシカルボニルカルバモイル基、(xxxi) C_{6-14} アリールスルホンアミド、(xxxii) C_{1-6} アルキルスルホンアミド、(xxxiii) カルボキシ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、(xxxiv) C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、(xxxv) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、(xxxvi) ヒドロキシ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、および(xxxvii) ヒドロキシまたは(および) C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{6-14} アリール- C_{2-6} アルケニルカルボニルアミド基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい、(1) 3ないし10員の環状炭化水素または

【化3】



1-6 アルキルピミノを有していてもよい C_{1-6} アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(x) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、(xi) ヒドロキシ基、(xii) アミノ基、(xiii) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(xiv) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(xv) 5 ないし 6 員環状アミノ基、(xvi) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(xvii) カルボキシル基、(xviii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(xix) カルバモイル基、(xx) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、(xxi) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、(xxii) C_{6-10} アリール-カルバモイル、(xxiii) スルホ基、(xxiv) C_{1-6} アルキルスルホニル基、(xxv) C_{6-10} アリール基、(xxvi) C_{6-10} アリールオキシ基、(xxvii) C_{7-16} アラルキルオキシ基、(xxviii) オクソ基、(xxix) チオカルバモイル基、(xxx) モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基、(xxxi) ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基および (xxxii) C_{6-10} アリール-チオカルバモイルおよび (xxxiii) C_{7-16} アラルキル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} 鎖状または環状炭化水素基を有していてもよいヒドロキシ基、(3) カルボキシル基、または (4) カルボキシル基の水素原子の代わりに、(i) ハロゲン原子、(ii) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、(iii) ニトロ基、(iv) シアノ基、(v) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、アミノ、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(vi) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、アミノ、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、(vii) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、アミノ、モノ-

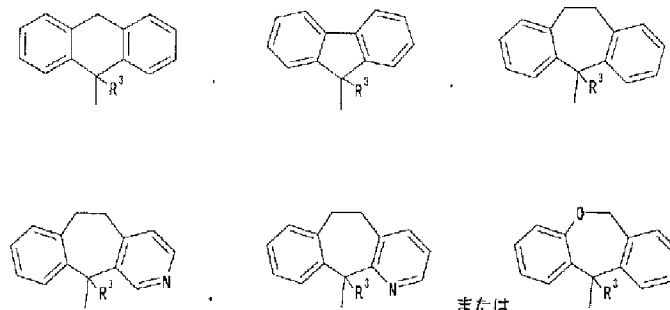
ーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、(viii) C_{3-6} シクロアルキル基、(ix) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、アミノ、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(x) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、(xi) ヒドロキシ基、(xii) アミノ基、(xiii) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(xiv) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(xv) 5ないし6員環状アミノ基、(xvi) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(xvii) カルボキシル基、(xviii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(xix) カルバモイル基、(xx) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、(xxi) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、(xxii) C_{6-10} アリール-カルバモイル、(xxiii) スルホ基、(xxiv) C_{1-6} アルキルスルホニル基、(xxv) C_{6-10} アリール基、(xxvi) C_{6-10} アリールオキシ基、(xxvii) C_{7-16} アラルキルオキシ基、(xxviii) オキソ基、(xxix) チオカルバモイル基、(xxx) モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基、(xxxi) ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基および(xxxii) C_{6-10} アリール-チオカルバモイルおよび(xxxiii) C_{7-16} アラルキル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} 鎖状または環状炭化水素基を有するカルボキシル基を示し、 Ar^1 および Ar^2 がそれぞれ(i) ハロゲン原子、(ii) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、(iii) ニトロ基、(iv) シアノ基、(v) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、アミノ、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(vi) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カ

ルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、アミノ、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、(vii) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、アミノ、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(x) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、(xi) ヒドロキシ基、(xii) アミノ基、(xiii) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(xiv) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(xv) 5ないし6員環状アミノ基、(xvi) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(xvii) カルボキシル基、(xviii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(xix) カルバモイル基、(xx) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、(xxi) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、(xxii) C_{6-10} アリール-カルバモイル、(xxiii) スルホ基、(xxiv) C_{1-6} アルキルスルホニル基、(xxv) C_{6-10} アリール基、(xxvi) C_{6-10} アリールオキシ基、(xxvii) C_{7-16} アラルキルオキシ基、(xxviii) オキソ基、(xxix) チオカルバモイル基、(xxx) モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基、(xxxi) ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基および(xxxii) C_{6-10} アリール-チオカルバモイルおよび(xxxiii) C_{7-16} アラルキル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい、(1) C_{6-14} アリール基、(2) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1種

または2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし8員の芳香族複素環基または(3)該5ないし8員の芳香族複素環基とC₆₋₁₄芳香族環状炭化水素との縮合複素環基を示し、Ar¹とAr²は隣接する炭素原子と共に、上

記Ar¹およびAr²で示される芳香族基の置換基と同様の置換基を有していてもよい、式

【化4】



〔式中、R³は前記と同意義を示す〕で表される縮合環基を形成してもよく、B環が(i)ハロゲン原子、(ii)C₁₋₃アルキレンジオキシ基、(iii)ニトロ基、(iv)シアノ基、(v)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(vi)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、(vii)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、(viii)C₃₋₆シクロアルキル基、(ix)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、

C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基、(x)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、(xi)ヒドロキシ基、(xii)アミノ基、(xiii)モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基、(xiv)ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基、(xv)5ないし6員環状アミノ基、(xvi)C₁₋₆アルキル-カルボニル基、(xvii)カルボキシル基、(xviii)C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、(xix)カルバモイル基、(xx)モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、(xxi)ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、(xxii)C₆₋₁₀アリール-カルバモイル、(xxiii)スルホ基、(xxiv)C₁₋₆アルキルスルホニル基、(xxv)C₆₋₁₀アリール基、(xxvi)C₆₋₁₀アリールオキシ基、(xxvii)C₇₋₁₆アラルキルオキシ基、(xxviii)オキソ基、(xxix)チオカルバモイル基、(xxx)モノ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル基、(xxxi)ジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル基および(xxxii)C₆₋₁₀アリール-チオカルバモイルおよび(xxxiii)C₇₋₁₆アラルキル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい、1個の窒素原子を含み、さらに窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい3ないし13員の含窒素複素環を示し、XおよびYが同一または異なって(1)結合手、(2)酸素原子、(3)S(O)_p(pは0ないし2の整数を示す)、(4)NR⁴(R⁴は水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す)、または(5)(i)ハロゲン原子、(ii)C₁₋₃アルキレンジオキシ基、(iii)ニトロ基、(iv)シアノ基、(v)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、

C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(vi)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、(vii)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、(viii)C₃₋₆シクロアルキル基、(ix)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基、(x)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、(xi)ヒドロキシ基、(xii)アミノ基、(xiii)モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基、(xiv)ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基、(xv)5ないし6員環状アミノ基、(xvi)C₁₋₆アルキルカルボニル基、(xvii)カルボキシル基、(xviii)C₁₋₆アルコキシカルボニル基、(xix)カルバモイル基、(xx)モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、(xxi)ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、(xxii)C₆₋₁₀アリールカルバモイル、(xxiii)スルホ基、(xxiv)C₁₋₆アルキル

スルホニル基、(xxv)C₆₋₁₀アリール基、(xxvi)C₆₋₁₀アリールオキシ基、(xxvii)C₇₋₁₆アラルキルオキシ基、(xxviii)オキソ基、(xxix)チオカルバモイル基、(xxx)モノ-C₁₋₆アルキルチオカルバモイル基、(xxxi)ジ-C₁₋₆アルキルチオカルバモイル基および(xxxii)C₆₋₁₀アリールチオカルバモイルおよび(xxxiii)C₇₋₁₆アラルキル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を炭化水素鎖中に含んでいてもよいC₁₋₆アルキレン基、C₂₋₆アルケニレン基またはC₂₋₆アルキニレン基を示す]で表わされる基を示し、他方が(1)水素原子、(2)シアノ基、または(3)(i)ハロゲン原子、(ii)C₁₋₃アルキレンジオキシ基、(iii)ニトロ基、(iv)シアノ基、(v)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(vi)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、(vii)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、(viii)(a)ハロゲン原子、(b)C₁₋₃アルキレンジオキシ、(c)ニトロ、(d)シアノ、(e)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、(f)ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、(g)ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、(h)C₃₋₆シクロア

ルキル、(i) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、アミノ、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ、(j) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、(k) ヒドロキシ、(l) アミノ、(m) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(n) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(o) 5ないし6員環状アミノ、(p) C_{1-6} アルキル-カルボニル、(q) カルボキシル、(r) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、(s) カルバモイル、(t) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(u) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、(v) C_{6-10} アリール-カルバモイル、(w) スルホ、(x) C_{1-6} アルキルスルホニル、(y) C_{6-10} アリール、(z) C_{6-10} アリールオキシ、(aa) C_{7-16} アラルキルオキシ、(bb) オキソ、(cc) チオカルバモイル、(dd) モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、(ee) ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、(ff) C_{6-10} アリール-チオカルバモイル、(gg) C_{7-16} アラルキル、(hh) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキルまたは(ii) カルボキシル- C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、(ix) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、アミノ、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(x) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、(xi) ヒドロキシ基、(xii) アミノ基、(xiii) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(xiv) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(xv) 5ないし6員環状アミノ基、(xvi) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(xvii) カルボキシル基、(xviii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(xix) カルバモイル基、(xx) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、(xxi) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、(xxii) C_{6-10} アリール-カルバモイル基、(xxiii) スルホ基、(xxiv) C_{1-6} アルキルスルホニル基、(xxv) (a) ハロゲン原子、(b) C_{1-3} アルキレンジオキシ、(c) ニトロ、(d) シアノ、(e) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキ

ル、(f) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、(g) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、(h) C_{3-6} シクロアルキル、(i) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、アミノ、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ、(j) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、(k) ヒドロキシ、(l) アミノ、(m) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(n) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(o) 5ないし6員環状アミノ、(p) C_{1-6} アルキル-カルボニル、(q) カルボキシル、(r) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、(s) カルバモイル、(t) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(u) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(v) C_{6-10} アリール-カルバモイル、(w) スルホ、(x) C_{1-6} アルキルスルホニル、(y) C_{6-10} アリール、(z) C_{6-10} アリールオキシ、(aa) C_{7-16} アラルキルオキシ、(bb) オキソ、(cc) チオカルバモイル、(dd) モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、(e) ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、(ff) C_{6-10} アリール-チオカルバモイル、(gg) C_{7-16} アラルキル、(hh) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキルまたは(ii) カルボキシル- C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、(xxvi) (a) ハロゲン原子、(b) C_{1-3} アルキレンジオキシ、(c) ニトロ、(d) シアノ、(e) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、(f) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、(g) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、(h) C_{3-6} シクロアルキル、(i) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、アミノ、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ、(j) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、(k) ヒドロキシ、(l) アミノ、(m) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(n) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(o) 5ないし6員環状アミノ、(p) C_{1-6} アルキル-カルボニル、(q) カルボキシル、(r) C_{1-6} アルコキシ

シーカルボニル、(s) カルバモイル、(t) モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、(u) ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル、(v) C₆₋₁₀アリール-カルバモイル、(w) スルホ、(x) C₁₋₆アルキルスルホニル、(y) C₆₋₁₀アリール、(z) C₆₋₁₀アリールオキシ、(aa) C₇₋₁₆アラルキルオキシ、(bb) オキソ、(cc) チオカルバモイル、(dd) モノ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、(ee) ジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、(ff) C₆₋₁₀アリール-チオカルバモイル、(gg) C₇₋₁₆アラルキル、(hh) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルキルまたは(ii) カルボキシル-C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₇₋₁₅アラルキル基、(xxvii) (a) ハロゲン原子、(b) C₁₋₃アルキレンジオキシ、(c) ニトロ、(d) シアノ、(e) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、(f) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、(g) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆ (h) C₃₋₆シクロアルキル、(i) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、アミノ、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ、(j) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、(k) ヒドロキシ、(l) アミノ、(m) モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、(n) ジ-C₁₋₆アルキルアミノ、(o) 5ないし6員環状アミノ、(p) C₁₋₆アルキル-カルボニル、(q) カルボキシル、(r) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、(s) カルバモイル、(t) モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、(u) ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル、(v) C₆₋₁₀アリール-カルバモイル、(w) スルホ、(x) C₁₋₆アルキルスルホニル、(y) C₆₋₁₀アリール、(z) C₆₋₁₀アリールオキシ、(aa) C₇₋₁₆アラルキルオキシ、(bb) オキソ、(cc) チオカルバモイル、(dd) モノ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、(ee) ジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、(ff) C₆₋₁₀アリール-チオカルバモイル、(gg) C₇₋₁₆アラルキル、(hh) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルキルまたは(ii) カルボキシル-C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキルオキシ基、(xxix) オキソ基、(xxx) チオカルバモイル基、(xxxi) モノ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル基、(xxxii) ジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル基、(xxxiii) C₆₋₁₀アリール-チオカルバモイル基、(xxxiv) C₆₋₁₀アリール-カルボニルオキシ、(xxxv) (a) ハロゲン原子、(b) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(c) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、(d) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、(e) C₃₋₆シクロアルキル、(f) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、アミノ、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ、(g) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、(h) ヒドロキシ、(i) アミノ、(j) モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、(k) ジ-C₁₋₆アルキルアミノ、(l) 5ないし6員環状アミノ、(m) C₁₋₆アルキル-カルボニル、(n) カルボキシル、(o) C₁₋₆アル

ル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、アミノ、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ、(j) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、(k) ヒドロキシ、(l) アミノ、(m) モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、(n) ジ-C₁₋₆アルキルアミノ、(o) 5ないし6員環状アミノ、(p) C₁₋₆アルキル-カルボニル、(q) カルボキシル、(r) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、(s) カルバモイル、(t) モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、(u) ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル、(v) C₆₋₁₀アリール-カルバモイル、(w) スルホ、(x) C₁₋₆アルキルスルホニル、(y) C₆₋₁₀アリール、(z) C₆₋₁₀アリールオキシ、(aa) C₇₋₁₆アラルキルオキシ、(bb) オキソ、(cc) チオカルバモイル、(dd) モノ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、(ee) ジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、(ff) C₆₋₁₀アリール-チオカルバモイル、(gg) C₇₋₁₆アラルキル、(hh) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルキルまたは(ii) カルボキシル-C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキルオキシ基、(xxix) オキソ基、(xxx) チオカルバモイル基、(xxxi) モノ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル基、(xxxii) ジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル基、(xxxiii) C₆₋₁₀アリール-チオカルバモイル基、(xxxiv) C₆₋₁₀アリール-カルボニルオキシ、(xxxv) (a) ハロゲン原子、(b) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(c) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、(d) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、(e) C₃₋₆シクロアルキル、(f) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、アミノ、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ、(g) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、(h) ヒドロキシ、(i) アミノ、(j) モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、(k) ジ-C₁₋₆アルキルアミノ、(l) 5ないし6員環状アミノ、(m) C₁₋₆アルキル-カルボニル、(n) カルボキシル、(o) C₁₋₆アル

コキシカルボニル、(p)カルバモイル、(q)モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル、(r)ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル、(s)C₆₋₁₀アリールカルバモイル、(t)スルホ、(u)C₁₋₆アルキルスルホニル、(v)C₆₋₁₀アリール、(w)C₆₋₁₀アリールオキシ、(x)C₇₋₁₆アラキルオキシ、(y)チオカルバモイル、(z)モノ-C₁₋₆アルキルチオカルバモイル、(aa)ジ-C₁₋₆アルキルチオカルバモイル、(bb)C₆₋₁₀アリールチオカルバモイル、(cc)C₇₋₁₆アラキル、(dd)C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルまたは(ee)カルボキシル-C₁₋₆アルキル基を有していてもよいアミノカルボニル、(xxxvi)炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5または6員の複素環基、(xxxvii)C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルコキシカルボニル基、(xxxviii)C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、(xxxix)ヒドロキシ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、(xxxx)C₁₋₆アルコキシカルボニルカルバモイル基、(xxxxi)C₆₋₁₄アリールスルホンアミド、(xxxxii)C₁₋₆アルキルスルホンアミド、(xxxiii)カルボキシル-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、(xxxiv)C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、(xxxv)C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、(xxxvi)ヒドロキシ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、および(xxxvii)ヒドロキシまたは(および)C₁₋₆アルコキシで置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール-C₂₋₆アルケニルカルボニルアミド基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆鎖状または環状炭化水素基を示す請求項1記載の化合物。

【請求項3】A環が置換基を有していてもよいベンゼン環、置換基を有していてもよいピリジン環または置換基を有していてもよいピラジン環である請求項1記載の化合物。

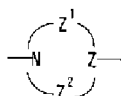
【請求項4】Ar¹およびAr²がそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基である請求項1記載の化合物。

【請求項5】Xが結合手またはC₁₋₆アルキレン基である請求項1記載の化合物。

【請求項6】Yが結合手、酸素原子またはヒドロキシ基で置換されていてもよく、アルキレン鎖中に酸素原子を含んでいてもよいC₁₋₆アルキレン基である請求項1記載の化合物。

【請求項7】B環が式

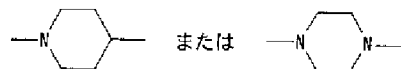
【化5】



[式中、Zは窒素原子またはメチン基を示し、Z¹およびZ²はそれぞれ同一または異なって、ヒドロキシ基、オキシ基またはC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい直鎖状C₁₋₆アルキレン基を示す。]で表される環である請求項1記載の化合物。

【請求項8】B環が

【化6】

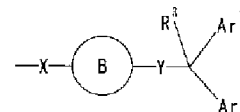


である請求項1記載の化合物。

【請求項9】R³が水素原子またはヒドロキシ基である請求項1記載の化合物。

【請求項10】R¹およびR²のいずれか一方が式

【化7】

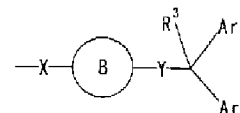


(式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す)で表される基を示し、他方が水素原子、シアノ基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基または置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基を示す請求項1記載の化合物。

【請求項11】DおよびEが共に酸素原子である請求項1記載の化合物。

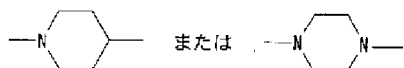
【請求項12】A環が(i)ハロゲン原子、(ii)ニトロ基、(iii)カルボキシルまたはC₁₋₆アルコキシカルボニルを有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(iv)C₁₋₆アルコキシ基、(v)ヒドロキシ基、(vi)アミノ基、(vii)モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基、(viii)カルボキシル基、(ix)C₁₋₆アルコキシカルボニル基、(x)炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5または6員の複素環基、(xi)C₁₋₆アルキルスルホンアミド、(xii)カルボキシル-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、(xiii)C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、(xiv)C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基および(xv)ヒドロキシまたは(および)C₁₋₆アルコキシで置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール-C₂₋₆アルケニルカルボニルアミド基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール環を、DおよびEは酸素原子を、R¹およびR²のいずれか一方が式

【化8】



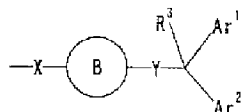
(式中、Ar¹およびAr²はフェニル基を、B環は

【化9】



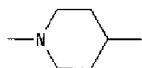
を、XはC₁₋₆アルキレン基を、Yは結合手または酸素原子を、R³は水素原子またはヒドロキシ基を示す)で表わされる基を示し、他方が(1)水素原子、(2)シアノ基、(3)(i)ハロゲン原子、(ii)カルボキシル基、(iii)C₁₋₆アルコキシカルボニル基、(iv)5ないし6員の含窒素複素環基、(v)C₇₋₁₅アラルキル、カルボキシル-C₁₋₆アルキルおよびC₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいカルバモイル基、(vi)C₆₋₁₄アリールカルボニルオキシ基、(vii)スルファモイル基、(viii)モノまたはジ-C₁₋₆アルキル-アミノ-メチレンアミノスルホニル基、(ix)カルボキシルまたはカルバモイルを有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基および(x)シアノからなる群から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(4)カルボキシルまたはC₁₋₆アルコキシカルボニルを有していてもよいC₃₋₇シクロアルキル基、(5)C₆₋₁₄アリール基、または(6)C₁₋₆アルコキシ、カルボキシルまたはC₁₋₆アルコキシカルボニルから選ばれる置換基を有していてもよいC₇₋₁₅アラルキル基を示す請求項1記載の化合物。

【請求項13】A環が(i)ハロゲン原子または(ii)C₁₋₆アルコキシカルボニルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキルを有していてもよいベンゼン環を、DおよびEは酸素原子を、R¹およびR²のいずれか一方が式



(式中、Ar¹およびAr²はフェニル基を、B環は

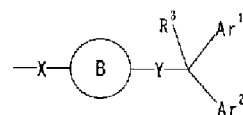
【化11】



を、XはC₁₋₆アルキレン基を、Yは酸素原子を、R³は水素原子またはヒドロキシ基を示す)で表わされる基を示し、他方が(1)水素原子、(2)シアノ基、(3)(i)ハロゲン原子、(ii)C₁₋₆アルコキシカルボニル基、(iii)カルバモイル基、(iv)シアノからなる群から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(4)C₁₋₆アルコキシカルボニルを有していてもよいC₃₋₇シクロアルキル基を示す請求項1記載の化合物。

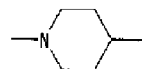
【請求項14】A環がハロゲン原子を有していてもよいベンゼン環を、DおよびEは酸素原子を、R¹およびR²のいずれか一方が式

【化12】



(式中、Ar¹およびAr²はフェニル基を、B環は

【化13】



を、XはC₁₋₆アルキレン基を、Yは酸素原子を、R³は水素原子を示す)で表わされる基を示し、他方がカルボキシルを有していてもよいC₁₋₆アルキル基を示す請求項1記載の化合物。

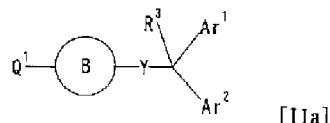
【請求項15】2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-吉草酸またはその塩。

【請求項16】2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸またはその塩。

【請求項17】2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸またはその塩。

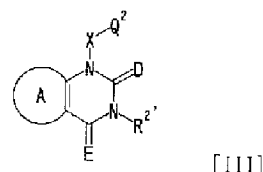
【請求項18】式

【化14】



(式中、Q¹は脱離基を示し、その他の各記号は請求項1記載と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩と式

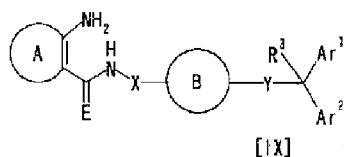
【化15】



(式中、Q²は反応性基を示し、R^{2'}は水素原子、シアノ基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、その他の各記号は請求項1記載と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする請求項1記載の化合物の製造法。

【請求項19】式

【化16】



〔式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩と Q^3-CO-Q^4 (Q^3 および Q^4 はそれぞれ脱離基を示す)を反応させ閉環反応に供することを特徴とする請求項1記載の化合物の製造法。

【請求項20】請求項1記載の化合物またはその塩を含有する医薬組成物。

【請求項21】請求項1記載の化合物またはその塩を含有する抗ヒスタミンおよび／または好酸球化学遊走抑制剤。

【請求項22】請求項1記載の化合物またはその塩を含有する抗アレルギー剤。

【請求項23】請求項1記載の化合物またはその塩を含有する喘息、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹またはアトピー性皮膚炎の予防・治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

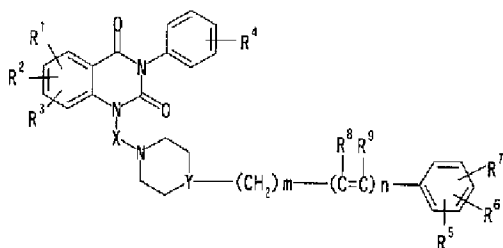
【発明の属する技術分野】本発明は、優れた抗アレルギー作用、抗ヒスタミン作用、抗炎症作用、好酸球化学遊走抑制作用などを有し、アレルギー性疾患、アトピー性皮膚炎、アレルギー鼻炎、喘息（例えば、気管支喘息など）、アレルギー性結膜炎、蕁麻疹（例えば、慢性蕁麻疹など）などの予防・治療剤として有用な新規な含窒素縮合環化合物（好ましくは、キナゾリン誘導体）、その製造法および剤などに関する。

【0002】

【従来の技術】今日、多種類の疾病に対する薬剤として、含窒素縮合環（例えば、キナゾリンなど）骨格を有する化合物の合成が数多く行われており、例えば、

（1）特開昭57-206665号には、式

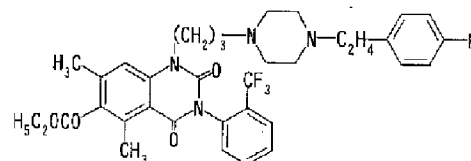
【化17】



〔式中、 R^1 及び R^3 は低級アルキル基、 R^2 は直鎖状もしくは分枝状のアルコキシカルボニル基を意味し、そして R^1 、 R^2 及び R^3 はキナゾリン核の5位、6位及び7位あるいは6位、7位及び8位に結合しており、 R^4 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、トリフルオロメチル基又はニトロ基、Xはアルキル側鎖を有してもよいアルキ

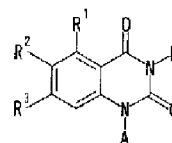
レン基、Yは窒素原子又は原子団CH、 R^5 、 R^6 及び R^7 はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、アルキル基又はアルコキシ基、 R^8 及び R^9 はそれぞれ水素原子又は低級アルキル基を意味し、そしてmは0～3、nは0又は1の整数を示す〕で表される化合物またはその塩が、血管拡張剤、血流改善剤、血圧降下剤または抗動脈硬化剤として有用であること、（2）特開昭60-152417号には、式

【化18】



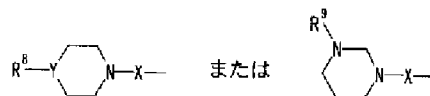
〔式中、Rは水素原子もしくはフッ素原子示す。〕で表される化合物またはその塩が、抗ガン効果増強剤として有用であること、（3）EP-A-040793号には、式

【化19】



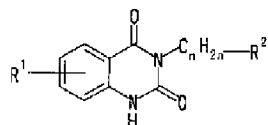
〔式中、 R^1 および R^3 はアルキル基、 R^2 はアルコキシカルボニル基、Bはアルキル基または少なくとも一つのハロゲン、アルキル、アルコキシ、ジアルキルアミノ、 $O-CH_2-O$ 、 CF_3 または NO_2 で置換されていてもよいフェニル基、Aは水素原子、アルキル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、ヒドロキシアルキル基、 NO_2 または低級アルコキシで置換されていてもよいベンジル基、ピリジルメチル、アルキル、アルコキシ、ベンジル、テトラメチレン、アルキルで置換されていてもよいペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、メチレンで置換されたアミノアルキル基、ピペリジンまたはピロリジンで置換された低級アルキル基、 $R^4 R^5 N-CO-X$ 、 $R^6 R^7 N-X^1-O-CO-X$ 、

【化20】

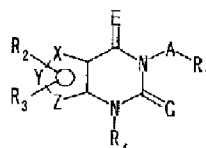


（Xおよび X^1 は低級アルキレン基、 R^4 は水素原子またはアルキル基、 R^5 は水素原子、アルキル基、ジアルキルアミノアルキル基、ベンジル基、ピペリジノール、1-ピペラジニル、4-（低級）アシル-1-ピペラジニル、カルバモイル基がアルキルまたはフェニルで置換されていてもよい4-カルバモイル-1-ピペ

ラジニル-アルキル基または NR^4R^5 でピペリジノまたは4-アルキルピペラジノ、 R^6 はアルキル基、 R^7 はアルキル基、ベンジル基、ピペリジノ基-アルキル、モルホリノ-アルキルを示す。)で表される化合物またはその塩が、抗動脈硬化剤として有用であること、(4) 米国特許第3, 274, 194号には、式【化21】



〔式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基又はアミノ基、 n は0ないし6の整数、 R^2 はジ-低級アルキルアミノまたは複素環基を示す。〕で表される化合物またはその塩が、抗炎症、鎮静剤などとして有用であること、また(5) 特開平1-213284号には、式【化22】



〔式中、X、Y及びZのいずれか1つは硫黄原子を示し、他は炭素原子を示し、E及びGは同一又は異なって、酸素原子又は硫黄原子を示し、 R^1 は置換されたピペリジノ基又は置換された1-ピペラジニル基(該置換基としては、アラルキル基、アラルキルオキシ基、アラルキルカルボニル基、芳香族アシル基又はアラルキリデン基を示す。)を示し、 R^2 および R^3 は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、アリール基又はハロゲン原子を示し、 R^4 は、水素原子、低級アルキル基又はアシル基を示し、Aは、炭素数1乃至4個のアルキレン基を示す。〕で表される化合物またはその塩が、抗ヒスタミン作用、抗セロトニン作用、抗アレルギー作用及び抗喘息作用を有することが開示されている。一方、抗アレルギー作用または抗ヒスタミン作用を有する化合物としては、例えばテルフェナジン〔ザ、メルク、インデックス(The Merck Index)、12版、9307〕やエバスチン〔ザ、メルク、インデックス(The Merck Index)、12版、3534〕などがあげられ、それらは臨床において用いられている。

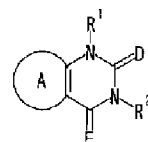
【0003】

【発明が解決しようとする課題】従来の抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤などと比べて、作用効果、持続性、安全性などの点でより満足のいく新規化合物の開発が望まれている。

【0004】

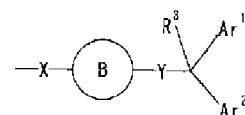
【課題を解決するための手段】本発明者らは、種々鋭意研究を行った結果、含窒素縮合環(好ましくはキナゾリン)骨格上の2つの窒素原子のいずれか一方にピペリジンやピペラジンなどの含窒素複素環を含むスパーサーを介して2個の置換基が結合するところに化学構造上の大きな特徴を持つ、式

【化23】



〔式中、A環は置換基を有していてもよい同素環または置換基を有していてもよい含窒素複素環を示し、DおよびEはそれぞれ同一または異なって酸素原子または硫黄原子を示し、 R^1 および R^2 はいずれか一方が式

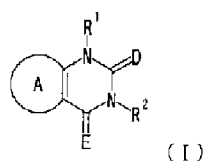
【化24】



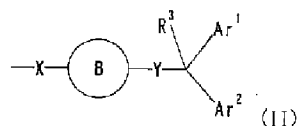
〔式中、 Ar^1 および Ar^2 はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を示し、 Ar^1 と Ar^2 は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい縮合環基を形成していてもよく、B環は置換基を有していてもよい含窒素複素環を示し、XおよびYはそれぞれ同一または異なって結合手、酸素原子、 $\text{S}(\text{O})_p$ (p は0ないし2の整数を示す)、 NR^4 (R^4 は水素原子または低級アルキル基を示す)または置換基を有していてもよく、ヘテロ原子1ないし3個を介していてもよい2価の直鎖状低級炭化水素基を示し、 R^3 は水素原子、置換基を有していてもよいヒドロキシ基またはエステル化されていてもよいカルボキシ基を示す。)で表される基を示し、他方が水素原子、シアノ基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される新規な含窒素縮合環化合物(好ましくはキナゾリン誘導体)またはその塩を初めて合成し、これらの化合物が、その特異な化学構造に基づいて、予想外にも優れた抗アレルギー作用、抗ヒスタミン作用、抗炎症作用、好酸球化学遊走抑制作用(特に抗ヒスタミン作用と好酸球化学遊走抑制作用を併有する)および優れた持続性、安全性を示し、更には脳への移行性も極めて低いことから、これらの薬理作用に基づいてアトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、気管支喘息、アレルギー性結膜炎、慢性蕁麻疹などの予防、治療剤として有利に用いられることを見い出し、本発明を完成するに至った。

【0005】すなわち、本発明は、〔1〕式

【化25】



〔式中、A環は置換基を有していてもよい環状炭化水素または置換基を有していてもよい含窒素複素環を示し、DおよびEはそれぞれ同一または異なって酸素原子または硫黄原子を示し、R¹およびR²はいずれか一方が式【化26】



〔式中、Ar¹およびAr²はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を示し、Ar¹とAr²は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい縮合環基を形成していてもよく、B環は置換基を有していてもよい含窒素複素環を示し、XおよびYはそれぞれ同一または異なって結合手、酸素原子、S(O)_p (pは0ないし2の整数を示す)、NR⁴ (R⁴は水素原子または低級アルキル基を示す) または置換基を有していてもよく、ヘテロ原子1ないし3個を介していてもよい2価の直鎖状低級炭化水素基を示し、R³は水素原子、置換基を有していてもよいヒドロキシ基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基を示す、) で表される基を示し、他方が水素原子、シアノ基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す、) で表される化合物またはその塩、

【0006】〔2〕A環が(i) ハロゲン原子、(ii) C₁₋₆アルキレンジオキシ基、(iii) ニトロ基、(iv) シアノ基、(v) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(vi) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の

複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、(vii) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、(viii) (a) ハロゲン原子、(b) C₁₋₃アルキレンジオキシ、(c) ニトロ、(d) シアノ、(e) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、(f) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、(g) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、(h) C₃₋₆シクロアルキル、(i) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ、(j) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、(k) ヒドロキシ、(l) アミノ、(m) モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、(n) ジ-C₁₋₆アルキルアミノ、(o) 5ないし6員環状アミノ、(p) C₁₋₆アルキルカルボニル、(q) カルボキシル、(r) C₁₋₆アルコキシカルボニル、(s) カルバモイル、(t) モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル、(u) ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、(v) C₆₋₁₀アリールカルバモイル、(w) スルホ、(x) C₁₋₆アルキルスルホニル、(y) C₆₋₁₀アリール、(z) C₆₋₁₀アリールオキシ、(aa) C₇₋₁₆アラキルオキシ、(bb) オキソ、(cc) チオカルバモイル、(dd) モノ-C₁₋₆アルキルチオカルバモイル、(ee) ジ-C₁₋₆アルキルチオカルバモイル、(ff) C₆₋₁₀アリールチオカルバモイル、(gg) C₇₋₁₆アラキル、(hh) C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルまたは(ii) カルボキシル-C₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、(ix) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆

アルキルースルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基、(x)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、(xi)ヒドロキシ基、(xii)アミノ基、(xiii)モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基、(xiv)ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基、(xv)5ないし6員環状アミノ基、(xvi)C₁₋₆アルキル-カルボニル基、(xvii)カルボキシル基、(xviii)C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、(xix)カルバモイル基、(xx)モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、(xxi)ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、(xxii)C₆₋₁₀アリール-カルバモイル基、(xxiii)スルホ基、(xxiv)C₁₋₆アルキルスルホニル基、(xxv)(a)ハロゲン原子、(b)C₁₋₃アルキレンジオキシ、(c)ニトロ、(d)シアノ、(e)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、(f)ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、(g)ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、(h)C₃₋₆シクロアルキル、(i)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、アミノ、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ、(j)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、(k)ヒドロキシ、(l)アミノ、(m)モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、(n)ジ-C₁₋₆アルキルアミノ、(o)5ないし6員環状アミノ、(p)C₁₋₆アルキル-カルボニル、(q)カルボキシル、(r)C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、(s)カルバモイル、(t)モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、(u)ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル、(v)C₆₋₁₀アリール-カルバモイル、(w)スルホ、(x)C₁₋₆アルキルスルホニル、(y)C₆₋₁₀アリール、(z)C₆₋₁₀アリールオキシ、(aa)C₇₋₁₆アラルキルオキシ、(bb)オキソ、(cc)チオカルバモイル、(dd)モノ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、(e)ジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、(ff)C₆₋₁₀アリール-チオカルバモイル、(gg)C₇₋₁₆アラルキル、(hh)C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルキルまたは(ii)カルボキシル-C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基、(xxvi)(a)ハロゲン原子、(b)C₁₋₃アルキレンジオキシ、(c)ニトロ、(d)シアノ、(e)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、(f)ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、(g)ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、(h)C₃₋₆シクロアルキル、(i)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、アミノ、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ、(j)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、(k)ヒドロキシ、(l)アミノ、(m)モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、(n)ジ-C₁₋₆アルキルアミノ、(o)5ないし6員環状アミノ、(p)C₁₋₆アルキル-カルボニル、(q)カルボキシル、(r)C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、(s)カルバモイル、(t)モノ-

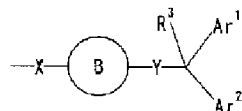
2-6アルケニル、(g)ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、(h)C₃₋₆シクロアルキル、(i)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、アミノ、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ、(j)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、(k)ヒドロキシ、(l)アミノ、(m)モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、(n)ジ-C₁₋₆アルキルアミノ、(o)5ないし6員環状アミノ、(p)C₁₋₆アルキル-カルボニル、(q)カルボキシル、(r)C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、(s)カルバモイル、(t)モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、(u)ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル、(v)C₆₋₁₀アリール-カルバモイル、(w)スルホ、(x)C₁₋₆アルキルスルホニル、(y)C₆₋₁₀アリール、(z)C₆₋₁₀アリールオキシ、(aa)C₇₋₁₆アラルキルオキシ、(bb)オキソ、(cc)チオカルバモイル、(dd)モノ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、(ee)ジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、(ff)C₆₋₁₀アリール-チオカルバモイル、(gg)C₇₋₁₆アラルキル、(hh)C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルキルまたは(ii)カルボキシル-C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₇₋₁₅アラルキル基、(xxvii)(a)ハロゲン原子、(b)C₁₋₃アルキレンジオキシ、(c)ニトロ、(d)シアノ、(e)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、(f)ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、(g)ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、(h)C₃₋₆シクロアルキル、(i)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、アミノ、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ、(j)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、(k)ヒドロキシ、(l)アミノ、(m)モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、(n)ジ-C₁₋₆アルキルアミノ、(o)5ないし6員環状アミノ、(p)C₁₋₆アルキル-カルボニル、(q)カルボキシル、(r)C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、(s)カルバモイル、(t)モノ-

C₁₋₆アルキル-カルバモイル、(u) ジー-C₁₋₆アルキルカルバモイル、(v) C₆₋₁₀アリール-カルバモイル、(w) スルホ、(x) C₁₋₆アルキルスルホニル、(y) C₆₋₁₀アリール、(z) C₆₋₁₀アリールオキシ、(aa) C₇₋₁₆アラルキルオキシ、(bb) オキソ、(cc) チオカルバモイル、(dd) モノ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、(ee) ジー-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、(ff) C₆₋₁₀アリール-チオカルバモイル、(gg) C₇₋₁₆アラルキル、(hh) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルキルまたは(ii) カルボキシル-C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールオキシ基、(xxviii) (a) ハロゲン原子、(b) C₁₋₃アルキレンジオキシ、(c) ニトロ、(d) シアノ、(e) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、(f) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、(g) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、(h) C₃₋₆シクロアルキル、(i) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、アミノ、モノ-またはジ- C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ- C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノ-またはジ- C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ、(j) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、(k) ヒドロキシ、(l) アミノ、(m) モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、(n) ジ- C₁₋₆アルキルアミノ、(o) 5ないし6員環状アミノ、(p) C₁₋₆アルキル-カルボニル、(q) カルボキシル、(r) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、(s) カルバモイル、(t) モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、(u) ジ- C₁₋₆アルキルカルバモイル、(v) C₆₋₁₀アリール-カルバモイル、(w) スルホ、(x) C₁₋₆アルキルスルホニル、(y) C₆₋₁₀アリール、(z) C₆₋₁₀アリールオキシ、(aa) C₇₋₁₆アラルキルオキシ、(bb) オキソ、(cc) チオカルバモイル、(dd) モノ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、(e) ジ- C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、(ff) C₆₋₁₀アリール-チオカルバモイル、(gg) C₇₋₁₆アラルキル、(hh) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルキルまたは(ii) カルボキシル-C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキルオキシ基、(xxix) オキソ基、(xxx) チオカルバモイル基、(xxxi) モノ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル基、(xxxii) ジ- C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル基、(xxxiii) C₆₋₁₀アリール-チオカルバモイル基、(xxxiv) C₆₋₁₀アリール-カルボニルオキシ、(xxxv) (a) ハロゲン原子、(b) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル

基、(c) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、(d) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、(e) C₃₋₆シクロアルキル、(f) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、アミノ、モノ-またはジ- C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ- C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノ-またはジ- C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ、(g) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、(h) ヒドロキシ、(i) アミノ、(j) モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、(k) ジ- C₁₋₆アルキルアミノ、(l) 5ないし6員環状アミノ、(m) C₁₋₆アルキル-カルボニル、(n) カルボキシル、(o) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、(p) カルバモイル、(q) モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、(r) ジ- C₁₋₆アルキルカルバモイル、(s) C₆₋₁₀アリール-カルバモイル、(t) スルホ、(u) C₁₋₆アルキルスルホニル、(v) C₆₋₁₀アリール、(w) C₆₋₁₀アリールオキシ、(x) C₇₋₁₆アラルキルオキシ、(y) チオカルバモイル、(z) モノ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、(aa) ジ- C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル、(bb) C₆₋₁₀アリール-チオカルバモイル、(cc) C₇₋₁₆アラルキル、(dd) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルキルまたは(ee) カルボキシル-C₁₋₆アルキル基を有していてもよいアミノカルボニル、(xxxvi) 炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5または6員の複素環基、(x xxvii) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、(xxxviii) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、(xxxix) ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、(xxxx) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-カルバモイル基、(xxx xi) C₆₋₁₄アリールスルホンアミド、(xxx xii) C₁₋₆アルキルスルホンアミド、(xxx xiii) カルボキシ-C₁₋₆アルキル-カルボニル-アミノ基、(xxx xiv) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルキル-カルボニル-アミノ基、(xxx xv) C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ-C₁₋₆アルキル-カルボニル-アミノ基、(xxx xvi) ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル-カルボニル-アミノ基、および(xxx xvii) ヒドロキシまたは(および) C₁₋₆アルコキシで置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール-C₂₋₆アルケニル-カルボニルアミド基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい、(1) 3ないし10員の環状炭化水素または(2) 1個の窒素原子を含み、さらに窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ば

れる1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい3ないし13員の含窒素複素環を示し、DおよびEはそれぞれ同一または異なって酸素原子または硫黄原子を示し、 R^1 および R^2 のいずれか一方が式

【化27】



〔式中、 R^3 が(1)水素原子、(2)(i)ハロゲン原子、(ii) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、(iii)ニトロ基、(iv)シアノ基、(v)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(vi)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、(vii)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、(viii) C_{3-6} シクロアルキル基、(ix)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸

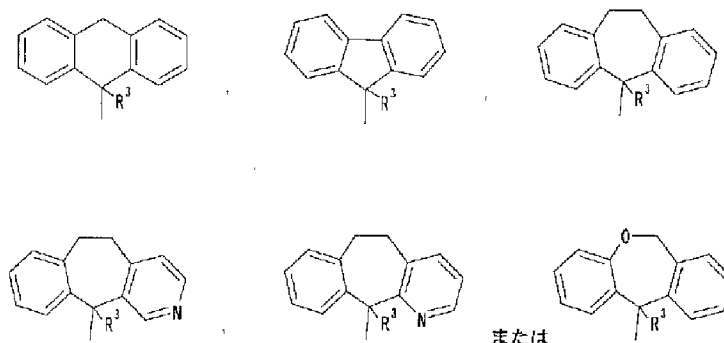
素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(x)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、(xi)ヒドロキシ基、(xii)アミノ基、(xiii)モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(xiv)ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(xv)5ないし6員環状アミノ基、(xvi) C_{1-6} アルキルカルボニル基、(xvii)カルボキシル基、(xviii) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(xix)カルバモイル基、(xx)モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、(xxi)ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、(xxii) C_{6-10} アリールカルバモイル、(xxiii)スルホ基、(xxiv) C_{1-6} アルキルスルホニル基、(xxv) C_{6-10} アリール基、(xxvi) C_{6-10} アリールオキシ基、(xxvii) C_{7-16} アラルキルオキシ基、(xxviii)オキソ基、(xxix)チオカルバモイル基、(xxx)モノ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基、(xxxi)ジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基および(xxxii) C_{6-10} アリールチオカルバモイルおよび(xxxiii) C_{7-16} アラルキル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-16} 鎖状または環状炭化水素基を有していてもよいヒドロキシ基、(3)カルボキシル基、または(4)カルボキシル基の水素原子の代わりに、(i)ハロゲン原子、(ii) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、(iii)ニトロ基、(iv)シアノ基、(v)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(vi)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、(vii)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸

ノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、(viii) C_{3-6} シクロアルキル基、(ix) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、アミノ、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(x) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、(xi) ヒドロキシ基、(xii) アミノ基、(xiii) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(xiv) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(xv) 5ないし6員環状アミノ基、(xvi) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(xvii) カルボキシル基、(xviii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(xix) カルバモイル基、(xx) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、(xxi) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、(xxii) C_{6-10} アリール-カルバモイル、(xxiii) スルホ基、(xxiv) C_{1-6} アルキルスルホニル基、(xxv) C_{6-10} アリール基、(xxvi) C_{6-10} アリールオキシ基、(xxvii) C_{7-16} アラルキルオキシ基、(xxviii) オキソ基、(xxix) チオカルバモイル基、(xxx) モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基、(xxxi) ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基および(xxxii) C_{6-10} アリール-チオカルバモイルおよび(xxxiii) C_{7-16} アラルキル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} 鎖状または環状炭化水素基を有するカルボキシル基を示し、 Ar^1 および Ar^2 がそれぞれ(i) ハロゲン原子、(ii) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、(iii) ニトロ基、(iv) シアノ基、(v) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、アミノ、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(vi) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、アミノ、モノ-

またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、(vii) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、アミノ、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(x) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、(xi) ヒドロキシ基、(xii) アミノ基、(xiii) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(xiv) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(xv) 5ないし6員環状アミノ基、(xvi) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(xvii) カルボキシル基、(xviii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(xix) カルバモイル基、(xx) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、(xxi) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、(xxii) C_{6-10} アリール-カルバモイル、(xxiii) スルホ基、(xxiv) C_{1-6} アルキルスルホニル基、(xxv) C_{6-10} アリール基、(xxvi) C_{6-10} アリールオキシ基、(xxvii) C_{7-16} アラルキルオキシ基、(xxviii) オキソ基、(xxix) チオカルバモイル基、(xxx) モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基、(xxxi) ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基および(xxxii) C_{6-10} アリール-チオカルバモイルおよび(xxxiii) C_{7-16} アラルキル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい、(1) C_{6-14} アリール基、(2) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし8員の芳香族複素環基または(3) 該5ないし8員の芳香

族複素環基とC₆₋₁₄芳香族環状炭化水素との縮合複素環基を示し、Ar¹とAr²は隣接する炭素原子と共に、上記Ar¹およびAr²で示される芳香族基の置換基と同様

の置換基を有していてもよい、式【化28】



〔式中、R³は前記と同意義を示す〕で表される縮合環基を形成してもよく、B環が(i)ハロゲン原子、(ii)C₁₋₃アルキレンジオキシ基、(iii)ニトロ基、(iv)シアノ基、(v)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(vi)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、(vii)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、(viii)C₃₋₆シクロアルキル基、(ix)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、

C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基、(x)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、(xi)ヒドロキシ基、(xii)アミノ基、(xiii)モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基、(xiv)ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基、(xv)5ないし6員環状アミノ基、(xvi)C₁₋₆アルキル-カルボニル基、(xvii)カルボキシル基、(xviii)C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、(xix)カルバモイル基、(xx)モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、(xxi)ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、(xxii)C₆₋₁₀アリール-カルバモイル、(xxiii)スルホ基、(xxiv)C₁₋₆アルキルスルホニル基、(xxv)C₆₋₁₀アリール基、(xxvi)C₆₋₁₀アリールオキシ基、(xxvii)C₇₋₁₆アラルキルオキシ基、(xxviii)オキソ基、(xxix)チオカルバモイル基、(xxx)モノ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル基、(xxxi)ジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル基および(xxxii)C₆₋₁₀アリール-チオカルバモイルおよび(xxxiii)C₇₋₁₆アラルキル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい、1個の窒素原子を含み、さらに窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含んでもよい3ないし13員の含窒素複素環を示し、XおよびYが同一または異なって(1)結合手、(2)酸素原子、(3)S(O)_p(pは0ないし2の整数を示す)、(4)NR⁴(R⁴は水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す)、または(5)(i)ハロゲン原子、(ii)C₁₋₃アルキレンジオキシ基、(iii)ニトロ基、(iv)シアノ基、(v)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、

C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(vi)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、(vii)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、(viii)C₃₋₆シクロアルキル基、(ix)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基、(x)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、(xi)ヒドロキシ基、(xii)アミノ基、(xiii)モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基、(xiv)ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基、(xv)5ないし6員環状アミノ基、(xvi)C₁₋₆アルキルカルボニル基、(xvii)カルボキシル基、(xviii)C₁₋₆アルコキシカルボニル基、(xix)カルバモイル基、(xx)モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、(xxi)ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、(xxii)C₆₋₁₀アリールカルバモイル、(xxiii)スルホ基、(xxiv)C₁₋₆アルキル

スルホニル基、(xxv)C₆₋₁₀アリール基、(xxvi)C₆₋₁₀アリールオキシ基、(xxvii)C₇₋₁₆アラルキルオキシ基、(xxviii)オキソ基、(xxix)チオカルバモイル基、(xxx)モノ-C₁₋₆アルキルチオカルバモイル基、(xxxi)ジ-C₁₋₆アルキルチオカルバモイル基および(xxxii)C₆₋₁₀アリールチオカルバモイルおよび(xxxiii)C₇₋₁₆アラルキル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を炭化水素鎖中に含んでいてもよいC₁₋₆アルキレン基、C₂₋₆アルケニレン基またはC₂₋₆アルキニレン基を示す]で表わされる基を示し、他方が(1)水素原子、(2)シアノ基、または(3)(i)ハロゲン原子、(ii)C₁₋₃アルキレンジオキシ基、(iii)ニトロ基、(iv)シアノ基、(v)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(vi)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、(vii)ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、スルホンアミド、モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノを有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、(viii)(a)ハロゲン原子、(b)C₁₋₃アルキレンジオキシ、(c)ニトロ、(d)シアノ、(e)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、(f)ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、(g)ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、(h)C₃₋₆シクロア

ルキル、(i) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、アミノ、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ、(j) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、(k) ヒドロキシ、(l) アミノ、(m) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(n) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(o) 5ないし6員環状アミノ、(p) C_{1-6} アルキル-カルボニル、(q) カルボキシル、(r) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、(s) カルバモイル、(t) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(u) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、(v) C_{6-10} アリール-カルバモイル、(w) スルホ、(x) C_{1-6} アルキルスルホニル、(y) C_{6-10} アリール、(z) C_{6-10} アリールオキシ、(aa) C_{7-16} アラルキルオキシ、(bb) オキソ、(cc) チオカルバモイル、(dd) モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、(ee) ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、(ff) C_{6-10} アリール-チオカルバモイル、(gg) C_{7-16} アラルキル、(hh) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキルまたは(ii) カルボキシル- C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、(ix) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、アミノ、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(x) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、(xi) ヒドロキシ基、(xii) アミノ基、(xiii) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(xiv) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(xv) 5ないし6員環状アミノ基、(xvi) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、(xvii) カルボキシル基、(xviii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、(xix) カルバモイル基、(xx) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、(xxi) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、(xxii) C_{6-10} アリール-カルバモイル基、(xxiii) スルホ基、(xxiv) C_{1-6} アルキルスルホニル基、(xxv) (a) ハロゲン原子、(b) C_{1-3} アルキレンジオキシ、(c) ニトロ、(d) シアノ、(e) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキ

ル、(f) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、(g) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、(h) C_{3-6} シクロアルキル、(i) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、アミノ、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ、(j) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、(k) ヒドロキシ、(l) アミノ、(m) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(n) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(o) 5ないし6員環状アミノ、(p) C_{1-6} アルキル-カルボニル、(q) カルボキシル、(r) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、(s) カルバモイル、(t) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(u) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(v) C_{6-10} アリール-カルバモイル、(w) スルホ、(x) C_{1-6} アルキルスルホニル、(y) C_{6-10} アリール、(z) C_{6-10} アリールオキシ、(aa) C_{7-16} アラルキルオキシ、(bb) オキソ、(cc) チオカルバモイル、(dd) モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、(e) ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、(ff) C_{6-10} アリール-チオカルバモイル、(gg) C_{7-16} アラルキル、(hh) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキルまたは(ii) カルボキシル- C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、(xxvi) (a) ハロゲン原子、(b) C_{1-3} アルキレンジオキシ、(c) ニトロ、(d) シアノ、(e) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、(f) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、(g) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、(h) C_{3-6} シクロアルキル、(i) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、アミノ、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ、(j) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、(k) ヒドロキシ、(l) アミノ、(m) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(n) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(o) 5ないし6員環状アミノ、(p) C_{1-6} アルキル-カルボニル、(q) カルボキシル、(r) C_{1-6} アルコキ

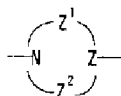
シーカルボニル、(s) カルバモイル、(t) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(u) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(v) C_{6-10} アリール-カルバモイル、(w) スルホ、(x) C_{1-6} アルキルスルホニル、(y) C_{6-10} アリール、(z) C_{6-10} アリールオキシ、(aa) C_{7-16} アラルキルオキシ、(bb) オキソ、(cc) チオカルバモイル、(dd) モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、(ee) ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、(ff) C_{6-10} アリール-チオカルバモイル、(gg) C_{7-16} アラルキル、(hh) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキルまたは(ii) カルボキシル- C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{7-15} アラルキル基、(xxvii) (a) ハロゲン原子、(b) C_{1-3} アルキレンジオキシ、(c) ニトロ、(d) シアノ、(e) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、(f) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、(g) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、(h) C_{3-6} シクロアルキル、(i) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、アミノ、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ、(j) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、(k) ヒドロキシ、(l) アミノ、(m) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(n) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(o) 5ないし6員環状アミノ、(p) C_{1-6} アルキル-カルボニル、(q) カルボキシル、(r) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、(s) カルバモイル、(t) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(u) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(v) C_{6-10} アリール-カルバモイル、(w) スルホ、(x) C_{1-6} アルキルスルホニル、(y) C_{6-10} アリール、(z) C_{6-10} アリールオキシ、(aa) C_{7-16} アラルキルオキシ、(bb) オキソ、(cc) チオカルバモイル、(dd) モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、(e) ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、(ff) C_{6-10} アリール-チオカルバモイル、(gg) C_{7-16} アラルキル、(hh) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキルまたは(ii) カルボキシル- C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{6-10} アリールオキシ基、(xxviii) (a) ハロゲン原子、(b) C_{1-3} アルキレンジオキシ、(c) ニトロ、(d) シアノ、(e) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、(f) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、(g) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、(h) C_{3-6} シクロアルキル、(i) ハロゲン原子、ヒド

ロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、アミノ、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ、(j) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、(k) ヒドロキシ、(l) アミノ、(m) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(n) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(o) 5ないし6員環状アミノ、(p) C_{1-6} アルキル-カルボニル、(q) カルボキシル、(r) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、(s) カルバモイル、(t) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(u) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(v) C_{6-10} アリール-カルバモイル、(w) スルホ、(x) C_{1-6} アルキルスルホニル、(y) C_{6-10} アリール、(z) C_{6-10} アリールオキシ、(aa) C_{7-16} アラルキルオキシ、(bb) オキソ、(cc) チオカルバモイル、(dd) モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、(e) ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル、(ff) C_{6-10} アリール-チオカルバモイル、(gg) C_{7-16} アラルキル、(hh) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキルまたは(ii) カルボキシル- C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ基、(xxix) オキソ基、(xxx) チオカルバモイル基、(xxxi) モノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基、(xxxii) ジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基、(xxxiii) C_{6-10} アリール-チオカルバモイル基、(xxxiv) C_{6-10} アリール-カルボニルオキシ、(xxxv) (a) ハロゲン原子、(b) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(c) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、(d) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、(e) C_{3-6} シクロアルキル、(f) ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、アミノ、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、スルホンアミド、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキル-スルホンアミド、および炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ、(g) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、(h) ヒドロキシ、(i) アミノ、(j) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(k) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(l) 5ないし6員環状アミノ、(m) C_{1-6} アルキル-カルボニル、

(n) カルボキシル、(o) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(p) カルバモイル、(q) モノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(r) ジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(s) C_{6-10} アリールカルバモイル、(t) スルホ、(u) C_{1-6} アルキルスルホニル、(v) C_{6-10} アリール、(w) C_{6-10} アリールオキシ、(x) C_{7-16} アラルキルオキシ、(y) チオカルバモイル、(z) モノ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、(aa) ジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、(bb) C_{6-10} アリールチオカルバモイル、(cc) C_{7-16} アラルキル、(dd) C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキルまたは(ee) カルボキシル- C_{1-6} アルキル基を有していてもよいアミノカルボニル、(xxvii) 炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5または6員の複素環基、(xxviii) C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(xxviii) C_{1-6} アルキコキシカルボニル- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、(xxix) ヒドロキシ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、(xxx) C_{1-6} アルコキシカルボニルカルバモイル基、(xxxi) C_{6-14} アリールスルホンアミド、(xxxii) C_{1-6} アルキルスルホンアミド、(xxxiii) カルボキシ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、(xxxiv) C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、(xxxv) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、(xxxvi) ヒドロキシ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、および(xxxvii) ヒドロキシまたは(および) C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{6-14} アリール- C_{2-6} アルケニルカルボニルアミド基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-16} 鎖状または環状炭化水素基を示す]を示す第〔1〕項記載の化合物、

【0007】〔3〕A環が置換基を有していてもよいベンゼン環、置換基を有していてもよいピリジン環または置換基を有していてもよいピラジン環である第〔1〕項記載の化合物、〔4〕 Ar^1 および Ar^2 がそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基である第〔1〕項記載の化合物、〔5〕Xが結合手または C_{1-6} アルキレン基である第〔1〕項記載の化合物、〔6〕Yが結合手、酸素原子またはヒドロキシ基で置換されていてもよく、アルキレン鎖中に酸素原子を含んでいてもよい C_{1-6} アルキレン基である第〔1〕項記載の化合物、〔7〕B環が式

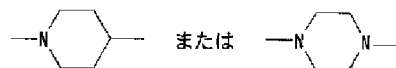
【化29】



〔式中、Zは窒素原子またはメチン基を示し、 Z^1 および

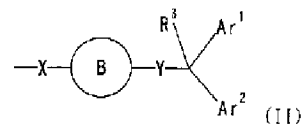
Z^2 はそれぞれ同一または異なって、ヒドロキシ基、オキソ基または C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい直鎖状 C_{1-6} アルキレン基を示す]で表される環である第〔1〕項記載の化合物、〔8〕B環が

【化30】



である第〔1〕項記載の化合物、〔9〕 R^3 が水素原子またはヒドロキシ基である第〔1〕項記載の化合物、〔10〕 R^1 および R^2 のいずれか一方が式

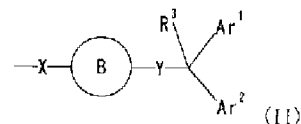
【化31】



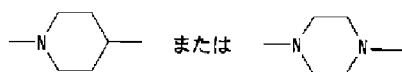
〔式中、各記号は第〔1〕項記載と同意義を示す〕で表される基を示し、他方が水素原子、シアノ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基を示す第〔1〕項記載の化合物、〔11〕DおよびEが共に酸素原子である第〔1〕項記載の化合物、

【0008】〔12〕A環が(i) ハロゲン原子、(ii) ニトロ基、(iii) カルボキシルまたは C_{1-6} アルコキシカルボニルを有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(iv) C_{1-6} アルコキシ基、(v) ヒドロキシ基、(vi) アミノ基、(vii) モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、(viii) カルボキシル基、(ix) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(x) 炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5または6員の複素環基、(xi) C_{1-6} アルキルスルホンアミド、(xii) カルボキシ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、(xiii) C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、(xiv) C_{1-6} アルキルカルボニル-オキシ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基および(xv) ヒドロキシまたは(および) C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{6-14} アリール- C_{2-6} アルケニルカルボニルアミド基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール環を、DおよびEは酸素原子を、 R^1 および R^2 のいずれか一方が式

【化32】



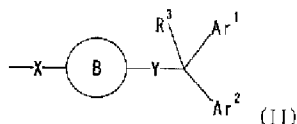
〔式中、 Ar^1 および Ar^2 はフェニル基を、B環は【化33】



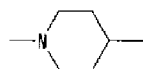
を、XはC₁₋₆アルキレン基を、Yは結合手または酸素原子を、R³は水素原子またはヒドロキシ基を示す)で表わされる基を示し、他方が(1)水素原子、(2)シアノ基、(3)(i)ハロゲン原子、(ii)カルボキシル基、(iii)C₁₋₆アルコキシカルボニル基、(iv)5ないし6員の含窒素複素環基、(v)C₇₋₁₅アラルキル、カルボキシル-C₁₋₆アルキルおよびC₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいカルバモイル基、(vi)C₆₋₁₄アリール-カルボニルオキシ基、(vii)スルファモイル基、(viii)モノまたはジ-C₁₋₆アルキル-アミノ-メチレンアミノスルホニル基、(ix)カルボキシルまたはカルバモイルを有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基および(x)シアノからなる群から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(4)カルボキシルまたはC₁₋₆アルコキシカルボニルを有していてもよいC₃₋₇シクロアルキル基、(5)C₆₋₁₄アリール基、または(6)C₁₋₆アルコキシ、カルボキシルまたはC₁₋₆アルコキシカルボニルから選ばれる置換基を有していてもよいC₇₋₁₅アラルキル基を示す第〔1〕項記載の化合物、

【0009】〔13〕A環が(i)ハロゲン原子または(ii)C₁₋₆アルコキシカルボニルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキルを有していてもよいベンゼン環を、DおよびEは酸素原子を、R¹およびR²のいずれか一方が式

【化34】



(式中、Ar¹およびAr²はフェニル基を、B環は【化35】

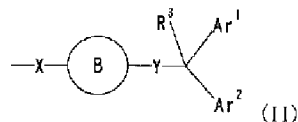


を、XはC₁₋₆アルキレン基を、Yは酸素原子を、R³は水素原子またはヒドロキシ基を示す)で表わされる基を示し、他方が(1)水素原子、(2)シアノ基、(3)(i)ハロゲン原子、(ii)C₁₋₆アルコキシカルボニル基、(iii)カルバモイル基、(iv)シアノからなる群から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(4)C₁₋₆アルコキシカルボニルを有していてもよいC₃₋₇シクロアルキル基を示す第〔1〕項記載の化合物、

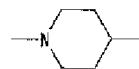
【0010】〔14〕A環がハロゲン原子を有していてもよいベンゼン環を、DおよびEは酸素原子を、R¹お

よびR²のいずれか一方が式

【化36】



(式中、Ar¹およびAr²はフェニル基を、B環は【化37】

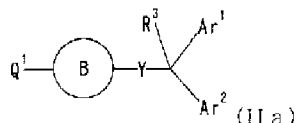


を、XはC₁₋₆アルキレン基を、Yは酸素原子を、R³は水素原子を示す)で表わされる基を示し、他方がカルボキシルを有していてもよいC₁₋₆アルキル基を示す第

〔1〕項記載の化合物、〔15〕2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-吉草酸またはその塩、〔16〕2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸またはその塩、〔17〕2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸またはその塩、

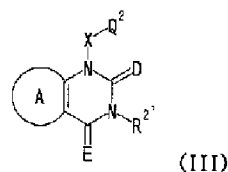
【0011】〔18〕式

【化38】



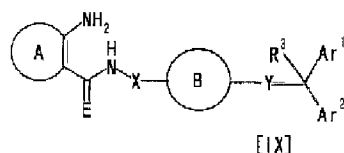
(式中、Q¹は脱離基を示し、その他の各記号は第〔1〕項記載と同意義を示す、)で表される化合物またはその塩と式

【化39】



(式中、Q²は反応性基を示し、R^{2'}は水素原子、シアノ基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、その他の各記号は第〔1〕項記載と同意義を示す、)で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする第〔1〕項記載の化合物の製造法、〔19〕式

【化40】

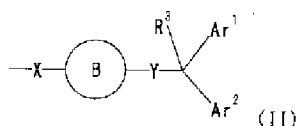


〔式中、各記号は第〔1〕項記載と同意義を示す、〕で表される化合物またはその塩と Q^3-CO-Q^4 (Q^3 および Q^4 はそれぞれ脱離基を示す)を反応させ閉環反応に供することを特徴とする第〔1〕項記載の化合物の製造法、

【0012】〔20〕第〔1〕項記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物、〔21〕第〔1〕項記載の化合物またはその塩を含有してなる抗ヒスタミンおよび／または好酸球化学遊走抑制剤、〔22〕第〔1〕項記載の化合物またはその塩を含有してなる抗アレルギー剤、および〔23〕第〔1〕項記載の化合物またはその塩を含有してなる喘息、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹またはアトピー性皮膚炎の予防・治療剤を提供する。さらに、化合物(I)またはその塩が構造中に不斉炭素を含有する場合、光学活性体およびラセミ体の何れも本発明の範囲に含まれ、化合物(I)またはその塩は水和物、無水和物のどちらであってもよい。

【0013】上記式(I)中、 R^1 および R^2 はいずれか一方が式

【化41】



(式中、 Ar^1 および Ar^2 はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を示し、 Ar^1 と Ar^2 は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい縮合環基を形成していてもよく、B環は置換基を有していてもよい含窒素複素環を示し、XおよびYはそれぞれ同一または異なって結合手、酸素原子、S(O)_p (pは0ないし2の整数を示す)、NR⁴ (R^4 は水素原子または低級アルキル基を示す)または置換基を有していてもよく、ヘテロ原子1ないし3個を介していてもよい2価の直鎖状低級炭化水素基を示し、 R^3 は水素原子、置換基を有していてもよいヒドロキシ基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。)で表される基を示す。他方は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。

【0014】上記式(II)中、 Ar^1 および Ar^2 は「置換基を有していてもよい芳香族基」を示し、 Ar^1 と Ar^2 は隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい縮合環基を形成していてもよい。 Ar^1 および Ar^2 で表される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」としては、例えば、

単環式、縮合多環式または環集合芳香族炭化水素基、より具体的にはフェニル、ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリル、1-アントリル、2-アントリル、3-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなどの C_{6-14} アリール基など(好ましくは、フェニル、ビフェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチルなど、特に好ましくはフェニルなど)の6ないし14員の単環式、縮合多環式または環集合芳香族炭化水素基など、または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる好ましくは1種または2種のヘテロ原子を1個以上(例えば、1ないし4個、好ましくは1ないし3個)を含む単環(好ましくは5ないし8員)またはその縮合芳香族複素環基、より具体的には、チオフェン、ベンゾ〔b〕チオフェン、ベンゾ〔b〕フラン、ベンゾイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト〔2,3-b〕チオフェン、チアントレン、フラン、イソインドリジン、キサントレン、フェノキサチン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、チアゾール、オキサゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナズリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジンまたはイソクロマンなどの芳香族複素環(好ましくは、ピリジン、チオフェンまたはフランなど、より好ましくはピリジンなど)、あるいはこれらの環(好ましくは、前記した単環の複素環)が1個あるいは複数個(好ましくは1または2個、さらに好ましくは1個)の芳香環(例えば、上記した芳香族炭化水素基など、好ましくはベンゼン環等)と縮合して形成された環から任意の水素原子を除いてできる1価の基などがあげられる。 Ar^1 および Ar^2 で表される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」としては、例えば、フェニルなどが好ましい。

【0015】 Ar^1 および Ar^2 で表される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としては、例えば、(i)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(ii)低級アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどの C_{1-3} アルキレンジオキシ基など)、(iii)ニトロ基、(iv)シアノ基、(v)置換されていてもよい低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの C_{1-6} アルキル基など)、(vi)置換されていてもよい低級アルケニル基

(例えば、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イルなどの C_{2-6} アルケニル基など)、(vi)置換されていてもよい低級アルキニル基(例えば、2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシン-1-イルなどの C_{2-6} アルキニル基など)、(vii)低級シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの C_{3-6} シクロアルキル基など)、(ix)置換されていてもよい低級アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなどの C_{1-6} アルコキシ基など)、(x)ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基、(xi)ヒドロキシ基、(xii)アミノ基、(xiii)モノ-低級アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなどのモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基など)、(xiv)ジ-低級アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノなどのジ- C_{1-6} アルキルアミノ基など)、(xv)5ないし6員環状アミノ基(例えば、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イルなど)、(xvi)低級アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニルなどの C_{1-6} アルキル-カルボニル基など)、(xvii)カルボキシル基、(xviii)低級アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどの C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基など)、(xix)カルバモイル基、(xx)モノ-低級アルキル-カルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどのモノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基など)、(xxi)ジ-低級アルキル-カルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基など)、(xxii)アリール-カルバモイル基(例えば、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイルなどの C_{6-10} アリール-カルバモイルなど)、(xxiii)スルホ基、(xxiv)低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどの C_{1-6} アルキルスルホニル基など)、(xxv)アリール基(例えば、フェニル、ナフチルなどの C_{6-10} アリール基など)、(xxvi)アリールオキシ基(例えば、フェノキシ、ナフチルオキシなどの C_{6-10} アリールオキシ基など)、(xxvii)アラルキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシなどの C_{7-16} アラルキルオキシ基など)、(xxviii)オキソ基、(xxix)チオカルバモイル基、(xxx)モノ-低級アルキル-チオカルバモイル基(例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイルなどのモノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基な

ど)、(xxxi)ジ-低級アルキル-チオカルバモイル基(例えば、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイルなどのジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基など)、(xxxii)アリール-チオカルバモイル基(例えば、フェニルチオカルバモイル、ナフチルチオカルバモイルなどの C_{6-10} アリール-チオカルバモイルなど)、(xxxiii)アラルキル基(例えば、ベンジル、フェネチル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピルなどの C_{7-16} アラルキル基など)、(xxxiv)低級アルコキシ-カルボニル-低級アルキル基(例えば、メチルカルボニルメチル、エチルカルボニルメチルなどの C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル基など)または(xxxv)カルボキシル-低級アルキル基(例えば、カルボキシルメチル、カルボキシルエチルなどのカルボキシル- C_{1-6} アルキル基など)などがあげられる。

【0016】上記 Ar^1 および Ar^2 で表される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」として表される「置換されていてもよい低級アルキル基」、「置換されていてもよい低級アルケニル基」、「置換されていてもよい低級アルキニル基」および「置換されていてもよい低級アルコキシ基」の「置換基」としては、例えば、(i)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など)、(ii)モノ-またはジ-低級アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノなどのモノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基など)、(iii)低級アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基など)、(iv)アミノカルボニル基、(v)カルボキシル基および(vi)炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の複素環基またはそのベンゾ縮合環基などから選ばれる1ないし3個の置換基があげられる。上記置換基のなかで、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基(ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基)としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など)で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルなど)などが用いられる。ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルケニル基(ハロゲン化されていてもよい低級アルケニル基)およびハロゲン原子で置換されてい

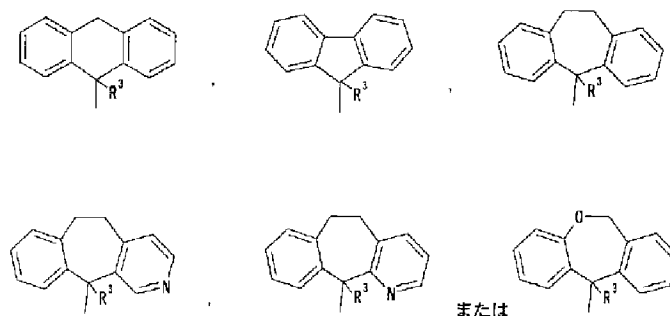
てもよい低級アルキニル基（ハロゲン化されていてもよい低級アルキニル基）としては、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など）で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基（例、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イルなど）や C_{2-6} アルキニル基（例、2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシ-1-イルなど）が用いられる。

【0017】上記 Ar^1 および Ar^2 で表される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」として表される「ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよい低級アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチ

ルチオなどの C_{1-6} アルキルチオ基など）などがあげられ、具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどがあげられる。上記の Ar^1 および Ar^2 で表される「置換基を有していてもよい芳香族基」の置換基は、芳香族基上の置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個、さらに好ましくは1または2個）置換していてもよい。また、該「芳香族基」が置換基を2個以上有する場合、それぞれの置換基は同一または異なってもよい。

【0018】 Ar^1 と Ar^2 が隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい縮合環基を形成する場合の「縮合環基」の具体例としては、例えば、

【化42】

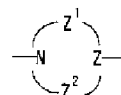


【式中、 R^3 は前記と同意義を示す。】などで表される縮合環基などがあげられる。

【0019】これらの縮合環基への置換基としては、例えば上記の Ar^1 および Ar^2 で表される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」と同様のものなどがあげられ、これらの縮合環基は、縮合環上の置換可能な位置に同一または異なって1ないし5個、好ましくは1ないし3個、さらに好ましくは1または2個の置換基を有していてもよい。 Ar^1 および Ar^2 としては、それぞれ同一または異なって、置換基を有していてもよい単環式あるいは縮合多環式芳香族炭化水素基が好ましく、置換基を有していてもよいフェニル基がより好ましく、さらに好ましくは、無置換のフェニル基などがあげられる。

【0020】上記式(II)中、B環は「置換基を有していてもよい含窒素複素環」を示す。B環で表される「置換基を有していてもよい含窒素複素環」の「含窒素複素環」としては、例えば、1個の窒素原子を含み、さらに例えば窒素原子、酸素原子、硫黄原子などから選ばれる1ないし3個（好ましくは1または2個、更に好ましくは1個）のヘテロ原子を含んでいてもよい3ないし13員の含窒素複素環などがあげられ、特に上記式(II)中のXに該含窒素複素環中の窒素原子を介して結合するもの

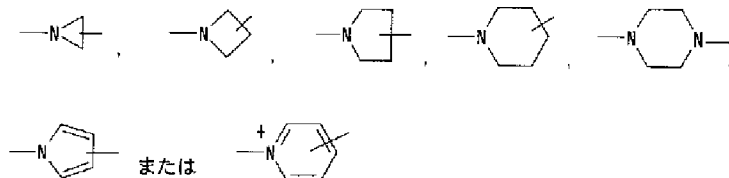
が好ましい。B環の好ましい具体例としては、例えば式【化43】



【式中、Zは窒素原子またはメチン基を示し、 Z^1 および Z^2 はそれぞれ同一または異なって、ヒドロキシ、オキソまたは C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい直鎖状 C_{1-6} アルキレン基を示す（好ましくは、 Z^1 と Z^2 で表される直鎖状 C_{1-6} アルキレン基の炭素数の合計は2以上11以下である）。】で表される環などがあげられる（該B環の具体例では、B環と上記式(II)におけるXおよびYとの結合位置を明らかにするため、2価の基として記載した）。

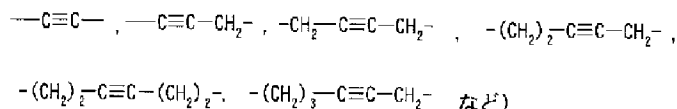
【0021】該 Z^1 および Z^2 で表される「直鎖状 C_{1-6} アルキレン基」としては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンなどで表される直鎖状の C_{1-6} アルキレン基を示す。該 Z^1 および Z^2 で示される「直鎖状 C_{1-6} アルキレン基」の置換基として表される「 C_{1-6} アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの直

鎖状または分枝状の C_{1-6} アルキル基などがあげられる。 Z^1 および Z^2 で表される「ヒドロキシ、オキソまたは C_{1-6} アルキルで置換されているもよい直鎖状 C_{1-6} アルキレン基」として好ましくは、無置換の直鎖状 C_{1-6}



などの3ないし9員（さらに好ましくは3ないし6員）の含窒素複素環などが好ましい（該B環の具体例では、B環と上記式(II)におけるXおよびYとの結合位置を明らかにするため、2価の基として記載した）。特に上記式(II)中のXに該含窒素複素環中の窒素原子を介して結合するものが好ましい。B環で表される「置換基を有しているもよい含窒素複素環」の「置換基」としては、例えば、上記 Ar^1 および Ar^2 で表される「置換基を有しているもよい芳香族基」の「置換基」と同様のものなどが用いられ、該置換基は含窒素複素環上の置換可能な位置に同一または異なって1ないし3個、好ましくは1または2個、さらに好ましくは1個置換していてもよい。

【0023】上記式(II)中、XおよびYはそれぞれ同一または異なって結合手、酸素原子、 $S(O)_p$ （pは0ないし2の整数を示す）、 NR^4 （ R^4 は水素原子または低級アルキル基を示す。）または置換基を有しているもよく、ヘテロ原子1ないし3個を介しているもよい2価の直鎖状低級炭化水素基を示す。 R^4 で表される低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチ



などがあげられる。

【0024】XおよびYで表される「置換基を有しているもよく、ヘテロ原子1ないし3個を介しているもよい2価の直鎖状低級炭化水素基」の「置換基」としては、例えば、上記 Ar^1 および Ar^2 で表される「置換基を有しているもよい芳香族基」の「置換基」と同様のものなどが用いられるが、特に、ヒドロキシ基またはオキソ基などが好ましい。XおよびYで表される「置換基を有しているもよく、ヘテロ原子1ないし3個を介しているもよい2価の直鎖状低級炭化水素基」の「2価の直鎖状低級炭化水素基」がヘテロ原子を炭化水素鎖中に含む場合の具体例としては、例えば、 $-(CH_2)_2-O-$ 、 $-(CH_2)_3-O-$ 、 $-(CH_2)_4-O-$ 、 $-(CH_2)_6-O-$ 、 $-(CH_2)_2-NH-$ 、 $-(CH_2)_3-NH-$ 、 $-(CH_2)_4-NH-$ 、 $-(CH_2)_3-S-$ 、 $-CH_2-CO-CH_2-O-$ 、 $-(CH_2)_2-CO-NH-$ 、 $-CH_2-CO-NH-$ 、 $-CO-O-(CH_2)_2-O-$ 、 $-CO-O-(CH_2)_3-O-$ 、 $-(CH_2)_5-NH-$ 、 $-(CH_2)_6-S-$ 、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$ 、 $-(CH_2)_2-O-(CH$

アルキレン基などがあげられる。

【0022】B環としてより好ましくは、ピペリジン、ピペラジンなどがあげられる。具体的には、例えば

【化44】

ル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの直鎖状または分枝状の C_{1-6} アルキル基などがあげられる。XおよびYで表される「置換基を有しているもよく、ヘテロ原子1ないし3個を介しているもよい2価の直鎖状低級炭化水素基」の「ヘテロ原子1ないし3個を介しているもよい2価の直鎖状低級炭化水素基」としては、低級（ C_{1-6} ）炭化水素の同一または異なった炭素原子に結合する水素原子を1個ずつ（計2個）取り除いてできる基であり、例えば、酸素原子、硫黄原子、窒素原子などから選ばれたヘテロ原子を炭化水素鎖中に含んでいてもよい基を示す。「2価の直鎖状低級炭化水素基」として具体的には、(i) C_{1-6} アルキレン基（例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ など）、(ii) C_{2-6} アルケニレン基（例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-CH=CH-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-CH=CH-CH_2-$ など）、(iii) C_{2-6} アルキニレン基（例えば、

【化45】

$_2)_2-S-$ などがあげられる。Xとしては、結合手または C_{1-6} アルキレン基などが好ましく、特に結合手などが好ましい。Yとしては、結合手、酸素原子またはヒドロキシ基で置換されていてもよく、アルキレン鎖中に酸素原子を含んでいてもよい C_{1-6} アルキレン基などが好ましく、結合手、酸素原子、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-$ または $-CH(OH)-$ などが特に好ましい。

【0025】上記式(II)中、 R^3 は水素原子、置換されていてもよいヒドロキシ基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。 R^3 で示される「置換基を有しているもよいヒドロキシ基」としては、例えば(1)ヒドロキシ基または(2)ヒドロキシ基の水素原子の代わりに例えば、「置換基を有しているもよい炭化水素基」などを1個有するヒドロキシ基を示す。該「置換基を有しているもよい炭化水素基」などを1個有するヒドロキシ基」として表される「置換基を有しているもよい

炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、炭化水素化合物から水素原子を1個取り除いた基を示し、その例としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基などの鎖状または環状炭化水素基があげられる。このうち、炭素数1ないし16個の鎖状（直鎖状あるいは分枝状）または環状炭化水素基などが好ましく、具体的には、

a) アルキル基〔好ましくは、低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの C_{1-6} アルキル基など）〕、

b) アルケニル基〔好ましくは、低級アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニルなどの C_{2-6} アルケニル基など）〕、

c) アルキニル基〔好ましくは、低級アルキニル基（例えば、プロパルギル、エチニル、ブチニル、1-ヘキシニルなどの C_{2-6} アルキニル基など）〕、

d) シクロアルキル基〔好ましくは、低級シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1ないし3個の低級アルコキシ基（例えば、メトキシなどの C_{1-6} アルコキシ基など）などを有していてもよいベンゼン環と縮合していてもよいシクロヘキシルなどの C_{3-6} シクロアルキル基）〕、

e) アリール基（例えば、フェニル、ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンズリル、1-アントリル、2-アントリル、3-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなどの C_{6-14} アリール基など、好ましくはフェニル基）、

f) アラルキル基〔好ましくは、低級アラルキル基（例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-フェニルエチル、2-ジフェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなどの C_{7-16} アラルキル基など、さらに好ましくはベンジル基）〕などがあげられる。該「置換基を有していてもよい炭化水素基などを1個有するヒドロキシ基」として表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えば、上記 Ar^1 および Ar^2 で表される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」と同様のものなどが用いられる。 R^3 で示される「エステル化されていてもよいカルボキシ基」としては、例えば（1）カルボキシ基または（2）カルボキシ基の水素原子の代わりに例えば、「置換基を有していてもよい炭化水素基」などを1個有するカルボキシ基を示す。該「置換基を有していてもよい炭化水素基などを1個有するカ

ルボキシ基」として表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば上記の「置換基を有していてもよい炭化水素基などを1個有するヒドロキシ基」の「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものなどがあげられる。 R^3 としては、水素原子、ヒドロキシ基またはカルボキシ基などが好ましく、水素原子またはヒドロキシ基などがより好ましく、特に水素原子などが好ましい。

【0026】上記式(I)中、 R^1 および R^2 の他方は水素原子、シアノ基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。 R^1 および R^2 の他方として示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、炭化水素化合物から水素原子を1個取り除いた基を示し、その例としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基などの鎖状または環状炭化水素基があげられる。このうち、炭素数1ないし16個の鎖状（直鎖状あるいは分枝状）または環状炭化水素基などが好ましく、具体的には、

a) アルキル基〔好ましくは、低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの C_{1-6} アルキル基など）〕、

b) アルケニル基〔好ましくは、低級アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニルなどの C_{2-6} アルケニル基など）〕、

c) アルキニル基〔好ましくは、低級アルキニル基（例えば、プロパルギル、エチニル、ブチニル、1-ヘキシニルなどの C_{2-6} アルキニル基など）〕、

d) シクロアルキル基〔好ましくは、低級シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1ないし3個の低級アルコキシ基（例えば、メトキシなどの C_{1-6} アルコキシ基など）などを有していてもよいベンゼン環と縮合していてもよいシクロヘキシルなどの C_{3-6} シクロアルキル基）〕、

e) アリール基（例えば、フェニル、ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンズリル、1-アントリル、2-アントリル、3-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなどの C_{6-14} アリール基など、好ましくはフェニル基）、

f) アラルキル基〔好ましくは、低級アラルキル基（例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-フェニルエチル、2-ジフェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなどの C_{7-16} アラルキル基など、さらに好ましくはベンジル基）〕などが

あげられる。

【0027】該R¹およびR²の他方として表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えば、(i)ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、(ii)低級アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどのC₁₋₃アルキレンジオキシ基など）、(iii)ニトロ基、(iv)シアノ基、(v)置換されていてもよい低級アルキル基、(vi)置換されていてもよい低級アルケニル基、(vii)置換されていてもよい低級アルキニル基、(viii)(a)ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、(b)低級アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどのC₁₋₃アルキレンジオキシ基など）、(c)ニトロ基、(d)シアノ基、(e)ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(f)ハロゲン化されていてもよい低級アルケニル基、(g)ハロゲン化されていてもよい低級アルキニル基、(h)低級シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどのC₃₋₆シクロアルキル基など）、(i)置換されていてもよい低級アルコキシ基、(j)ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基、(k)ヒドロキシ基、(l)アミノ基、(m)モノー低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなどのモノーC₁₋₆アルキルアミノ基など）、(n)ジ低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノなどのジーC₁₋₆アルキルアミノ基など）、(o)5ないし6員環状アミノ基（例えば、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イルなど）、(p)低級アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニルなどのC₁₋₆アルキル-カルボニル基など）、(q)カルボキシ基、(r)低級アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどのC₁₋₆アルコキシ-カルボニル基など）、(s)カルバモイル基、(t)モノー低級アルキル-カルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどのモノーC₁₋₆アルキル-カルバモイル基など）、(u)ジ低級アルキル-カルバモイル基（例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのジーC₁₋₆アルキルカルバモイル基など）、(v)アリール-カルバモイル基（例えば、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイルなどのC₆₋₁₀アリール-カルバモイルなど）、(w)スルホ基、(x)低級アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどのC₁₋₆アルキルスルホニル基など）、(y)アリール基（例えば、フェニル、ナフチルなどのC₆₋₁₀アリール基など）、(z)アリーロキシ

基（例えば、フェノキシ、ナフチロキシなどのC₆₋₁₀アリーロキシ基など）、(aa)アラルキルオキシ基（例えば、ベンジロキシなどのC₇₋₁₆アラルキルオキシ基など）、(bb)オキソ基、(cc)チオカルバモイル基、(dd)モノー低級アルキル-チオカルバモイル基（例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイルなどのモノーC₁₋₆アルキル-チオカルバモイル基など）、(ee)ジ低級アルキル-チオカルバモイル基（例えば、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイルなどのジーC₁₋₆アルキル-チオカルバモイル基など）、(ff)アリール-チオカルバモイル基（例えば、フェニルチオカルバモイル、ナフチルチオカルバモイルなどのC₆₋₁₀アリール-チオカルバモイルなど）、(gg)アラルキル基（例えば、ベンジル、フェネチル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピルなどのC₇₋₁₆アラルキル基など）、(hh)低級アルコキシ-カルボニル-低級アルキル基（例えば、メチルカルボニルメチル、エチルカルボニルメチルなどのC₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルキル基など）または(ii)カルボキシル-低級アルキル基（例えば、カルボキシルメチル、カルボキシルエチルなどのカルボキシル-C₁₋₆アルキル基など）などで置換されていてもよい低級シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどのC₃₋₆シクロアルキル基など）、

【0028】(ix)置換されていてもよい低級アルコキシ基、(x)ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基、(xi)ヒドロキシ基、(xii)アミノ基、(xiii)モノー低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなどのモノーC₁₋₆アルキルアミノ基など）、(xiv)ジ低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノなどのジーC₁₋₆アルキルアミノ基など）、(xv)5ないし6員環状アミノ基（例えば、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イルなど）、(xvi)低級アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニルなどのC₁₋₆アルキル-カルボニル基など）、(xvii)カルボキシ基、(xviii)低級アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどのC₁₋₆アルコキシ-カルボニル基など）、(xix)カルバモイル基、(xx)モノー低級アルキル-カルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどのモノーC₁₋₆アルキル-カルバモイル基など）、(xxi)ジ低級アルキル-カルバモイル基（例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのジーC₁₋₆アルキルカルバモイル基など）、(xxii)アリール-カルバモイル（例えば、フェニルカルバモイル、

ナフチルカルバモイルなどの C_{6-10} アリールカルバモイルなど)、(xxiii)スルホ基、(xxiv)低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどの C_{1-6} アルキルスルホニル基など)、(xv)(a)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(b)低級アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどの C_{1-3} アルキレンジオキシ基など)、(c)ニトロ基、(d)シアノ基、(e)ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(f)ハロゲン化されていてもよい低級アルケニル基、(g)ハロゲン化されていてもよい低級アルキニル基、(h)低級シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの C_{3-6} シクロアルキル基など)、(i)置換されていてもよい低級アルコキシ基、(j)ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基、(k)ヒドロキシ基、(l)アミノ基、(m)モノ低級アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなどのモノ $-C_{1-6}$ アルキルアミノ基など)、(n)ジ低級アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノなどのジ $-C_{1-6}$ アルキルアミノ基など)、(o)5ないし6員環状アミノ基(例えば、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イルなど)、(p)低級アルキルカルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニルなどの C_{1-6} アルキルカルボニル基など)、(q)カルボキシ基、(r)低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどの C_{1-6} アルコキシカルボニル基など)、(s)カルバモイル基、(t)モノ低級アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどのモノ $-C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基など)、(u)ジ低級アルキルカルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのジ $-C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基など)、(v)アリールカルバモイル基(例えば、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイルなどの C_{6-10} アリールカルバモイルなど)、(w)スルホ基、(x)低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどの C_{1-6} アルキルスルホニル基など)、(y)アリール基(例えば、フェニル、ナフチルなどの C_{6-10} アリール基など)、(z)アリールオキシ基(例えば、フェノキシ、ナフチルオキシなどの C_{6-10} アリールオキシ基など)、(aa)アラルキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシなどの C_{7-16} アラルキルオキシ基など)、(b)オキソ基、(cc)チオカルバモイル基、(dd)モノ低級アルキルチオカルバモイル基(例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイルなどのモノ

$-C_{1-6}$ アルキルチオカルバモイル基など)、(ee)ジ低級アルキルチオカルバモイル基(例えば、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイルなどのジ $-C_{1-6}$ アルキルチオカルバモイル基など)、(f)アリールチオカルバモイル基(例えば、フェニルチオカルバモイル、ナフチルチオカルバモイルなどの C_{6-10} アリールチオカルバモイルなど)、(gg)アラルキル基(例えば、ベンジル、フェネチル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピルなどの C_{7-16} アラルキル基など)、(hh)低級アルコキシカルボニル低級アルキル基(例えば、メチルカルボニルメチル、エチルカルボニルメチルなどの C_{1-6} アルコキシカルボニル $-C_{1-6}$ アルキル基など)または(ii)カルボキシ低級アルキル基(例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチルなどのカルボキシ $-C_{1-6}$ アルキル基など)などで置換されていてもよいアリール基(例えば、フェニル、ナフチルなどの C_{6-10} アリール基など)、

【0029】(xxvi)(a)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(b)低級アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどの C_{1-3} アルキレンジオキシ基など)、(c)ニトロ基、(d)シアノ基、(e)ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(f)ハロゲン化されていてもよい低級アルケニル基、(g)ハロゲン化されていてもよい低級アルキニル基、(h)低級シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの C_{3-6} シクロアルキル基など)、(i)置換されていてもよい低級アルコキシ基、(j)ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基、(k)ヒドロキシ基、(l)アミノ基、(m)モノ低級アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなどのモノ $-C_{1-6}$ アルキルアミノ基など)、(n)ジ低級アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノなどのジ $-C_{1-6}$ アルキルアミノ基など)、(o)5ないし6員環状アミノ基(例えば、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イルなど)、(p)低級アルキルカルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニルなどの C_{1-6} アルキルカルボニル基など)、(q)カルボキシ基、(r)低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどの C_{1-6} アルコキシカルボニル基など)、(s)カルバモイル基、(t)モノ低級アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどのモノ $-C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基など)、(u)ジ低級アルキルカルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル、ジエ

チルカルバモイルなどのジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基など)、(v) アリール-カルバモイル基(例えば、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイルなどの C_{6-10} アリール-カルバモイルなど)、(w) スルホ基、(x) 低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどの C_{1-6} アルキルスルホニル基など)、(y) アリール基(例えば、フェニル、ナフチルなどの C_{6-10} アリール基など)、(z) アリールオキシ基(例えば、フェノキシ、ナフチルオキシなどの C_{6-10} アリールオキシ基など)、(aa) アラルキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシなどの C_{7-16} アラルキルオキシ基など)、(bb) オキソ基、(cc) チオカルバモイル基、(dd) モノ-低級アルキル-チオカルバモイル基(例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイルなどのモノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基など)、(ee) ジ-低級アルキル-チオカルバモイル基(例えば、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイルなどのジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基など)、(ff) アリール-チオカルバモイル基(例えば、フェニルチオカルバモイル、ナフチルチオカルバモイルなどの C_{6-10} アリール-チオカルバモイルなど)、(gg) アラルキル基(例えば、ベンジル、フェネチル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピルなどの C_{7-16} アラルキル基など)、(hh) 低級アルコキシ-カルボニル-低級アルキル基(例えば、メチルカルボニルメチル、エチルカルボニルメチルなどの C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル基など)または(ii) カルボキシル-低級アルキル基(例えば、カルボキシルメチル、カルボキシルエチルなどのカルボキシル- C_{1-6} アルキル基など)などで置換されていてもよいアラルキル基(例えば、ベンジル、フェネチル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、ナフチルメチルなどの C_{7-16} アラルキル基など)、

【0030】(xxvii) (a) ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(b) 低級アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどの C_{1-3} アルキレンジオキシ基など)、(c) ニトロ基、(d) シアノ基、(e) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(f) ハロゲン化されていてもよい低級アルケニル基、(g) ハロゲン化されていてもよい低級アルキニル基、(h) 低級シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの C_{3-6} シクロアルキル基など)、(i) 置換されていてもよい低級アルコキシ基、(j) ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基、(k) ヒドロキシ基、(l) アミノ基、(m) モノ-低級アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなどのモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基など)、

(n) ジ-低級アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノなどのジ- C_{1-6} アルキルアミノ基など)、(o) 5ないし6員環状アミノ基(例えば、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジーン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イルなど)、(p) 低級アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニルなどの C_{1-6} アルキル-カルボニル基など)、(q) カルボキシ基、(r) 低級アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどの C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基など)、(s) カルバモイル基、(t) モノ-低級アルキル-カルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどのモノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基など)、(u) ジ-低級アルキル-カルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基など)、(v) アリール-カルバモイル基(例えば、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイルなどの C_{6-10} アリール-カルバモイルなど)、(w) スルホ基、(x) 低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどの C_{1-6} アルキルスルホニル基など)、(y) アリール基(例えば、フェニル、ナフチルなどの C_{6-10} アリール基など)、(z) アリールオキシ基(例えば、フェノキシ、ナフチルオキシなどの C_{6-10} アリールオキシ基など)、(aa) アラルキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシなどの C_{7-16} アラルキルオキシ基など)、(bb) オキソ基、(cc) チオカルバモイル基、(dd) モノ-低級アルキル-チオカルバモイル基(例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイルなどのモノ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基など)、(ee) ジ-低級アルキル-チオカルバモイル基(例えば、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイルなどのジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基など)、(ff) アリール-チオカルバモイル基(例えば、フェニルチオカルバモイル、ナフチルチオカルバモイルなどの C_{6-10} アリール-チオカルバモイルなど)、(gg) アラルキル基(例えば、ベンジル、フェネチル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピルなどの C_{7-16} アラルキル基など)、(hh) 低級アルコキシ-カルボニル-低級アルキル基(例えば、メチルカルボニルメチル、エチルカルボニルメチルなどの C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル基など)または(ii) カルボキシル-低級アルキル基(例えば、カルボキシルメチル、カルボキシルエチルなどのカルボキシル- C_{1-6} アルキル基など)などで置換されていてもよいアリールオキシ基(例えば、フェノキシ、ナフチルオキシなどの C_{6-10} アリールオキシ基など)、

【0031】(xxviii) (a) ハロゲン原子(例えば、

フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(b)低級アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどの C_{1-3} アルキレンジオキシ基など)、

(c)ニトロ基、(d)シアノ基、(e)ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(f)ハロゲン化されていてもよい低級アルケニル基、(g)ハロゲン化されていてもよい低級アルキニル基、(h)低級シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの C_{3-6} シクロアルキル基など)、(i)置換されていてもよい低級アルコキシ基、(j)ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基、(k)ヒドロキシ基、(l)アミノ基、(m)モノー低級アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなどのモノー C_{1-6} アルキルアミノ基など)、

(n)ジー低級アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノなどのジー C_{1-6} アルキルアミノ基など)、(o)5ないし6員環状アミノ基(例えば、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イルなど)、(p)低級アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニルなどの C_{1-6} アルキル-カルボニル基など)、(q)カルボキシル基、

(r)低級アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどの C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基など)、(s)カルバモイル基、(t)モノー低級アルキル-カルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどのモノー C_{1-6} アルキル-カルバモイル基など)、(u)ジー低級アルキル-カルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのジー C_{1-6} アルキルカルバモイル基など)、(v)アリール-カルバモイル基(例えば、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイルなどの C_{6-10} アリール-カルバモイルなど)、(w)スルホ基、(x)低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどの C_{1-6} アルキルスルホニル基など)、(y)アリール基(例えば、フェニル、ナフチルなどの C_{6-10} アリール基など)、(z)アリールオキシ基(例えば、フェノキシ、ナフチルオキシなどの C_{6-10} アリールオキシ基など)、(aa)アラルキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシなどの C_{7-16} アラルキルオキシ基など)、(bb)オキソ基、(cc)チオカルバモイル基、(dd)モノー低級アルキル-チオカルバモイル基(例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイルなどのモノー C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基など)、(ee)ジー低級アルキル-チオカルバモイル基(例えば、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイルなどのジー C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基など)、(ff)アリール-チオカルバモ

イル基(例えば、フェニルチオカルバモイル、ナフチルチオカルバモイルなどの C_{6-10} アリール-チオカルバモイルなど)、(gg)アラルキル基(例えば、ベンジル、フェネチル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピルなどの C_{7-16} アラルキル基など)、(hh)低級アルコキシ-カルボニル-低級アルキル基(例えば、メチルカルボニルメチル、エチルカルボニルメチルなどの C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル基など)または(ii)カルボキシル-低級アルキル基(例えば、カルボキシルメチル、カルボキシルエチルなどのカルボキシル- C_{1-6} アルキル基など)などで置換されていてもよいアラルキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシなどの C_{7-16} アラルキルオキシ基など)、

【0032】(xxix)オキソ基、(xxx)チオカルバモイル基、(xxxi)モノー低級アルキル-チオカルバモイル基(例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイルなどのモノー C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基など)、(xxxii)ジー低級アルキル-チオカルバモイル基(例えば、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイルなどのジー C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基など)、(xxxiii)アリール-チオカルバモイル(例えば、フェニルチオカルバモイル、ナフチルチオカルバモイルなどの C_{6-10} アリール-チオカルバモイルなど)、(xxxiv)アリール-カルボニルオキシ(例えば、フェニルカルボニルオキシなどの C_{6-10} アリール-カルボニルオキシなど)、(xxxv)置換されていてもよいアミノカルボニル、(xxxvi)5または6員の複素環基、(xxxvii)低級アルコキシ-カルボニル-低級アルコキシ-カルボニル(例えば、メトキシカルボニルメトキシカルボニル、エトキシカルボニルエトキシカルボニルなどの C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルコキシ-カルボニルなど)、(xxxviii)低級アルコキシ-カルボニル-低級アルキル-カルバモイル(例えば、メトキシカルボニルメチルカルバモイル、エトキシカルボニルエチルカルバモイルなどの C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル-カルバモイルなど)、(xxixix)ヒドロキシ-低級アルキル-カルバモイル(例えば、ヒドロキシメチルカルバモイル、ヒドロキシエチルカルバモイルなどのヒドロキシ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルなど)、(xxxx)低級アルコキシ-カルボニル-カルバモイル基(例えば、メトキシカルボニルカルバモイル、エトキシカルボニルカルバモイルなどの C_{1-6} アルコキシ-カルボニル-カルバモイル基など)、(xxxi)アリールスルホンアミド基(フェニルスルホンアミドなどの C_{6-14} アリールスルホンアミド基)、(xxxxii)アルキルスルホンアミド基(メチルスルホンアミド、エチルスルホンアミドなどの C_{1-6} アルキルスルホンアミド基)、(xxxxiii)カルボキシル- C_{1-6} アルキル-カルボニル-アミノ基(例、カルボキシメチルカルボ

ニルアミノ、カルボキシメチルカルボニルアミノなど)、(xxxxiv) C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基(例、メトキシカルボニルメチルカルボニルアミノなど)、(xxxxv) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基(例、メチルカルボニルオキシメチルカルボニルアミノなど)、(xxxxvi) ヒドロキシ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基(例、ヒドロキシメチルカルボニルアミノなど)、(xxxxvii) ヒドロキシまたは(および) C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシなど)で置換されていてもよい C_{6-14} アリール- C_{2-6} アルケニルカルボニルアミド基(例、(4-ヒドロキシ-3, 5-メトキシ)フェニル-エチルカルボニルアミド)などが用いられる。

【0033】上記 R^1 および R^2 の他方として表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」として表される「置換されていてもよいアミノカルボニル」としては、例えば、1または2個の(a)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(b)ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(c)ハロゲン化されていてもよい低級アルケニル基、(d)ハロゲン化されていてもよい低級アルキニル基、(e)低級シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの C_{3-6} シクロアルキル基など)、(f)置換されていてもよい低級アルコキシ基、(g)ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基、(h)ヒドロキシ基、(i)アミノ基、(j)モノ-低級アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなどのモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基など)、(k)ジ-低級アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノなどのジ- C_{1-6} アルキルアミノ基など)、(l)5ないし6員環状アミノ基(例えば、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イルなど)、(m)低級アルキルカルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニルなどの C_{1-6} アルキルカルボニル基など)、(n)カルボキシル基、(o)低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどの C_{1-6} アルコキシカルボニル基など)、(p)カルバモイル基、(q)モノ-低級アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどのモノ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基など)、(r)ジ-低級アルキルカルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基など)、(s)アリールカルバモイル基(例えば、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイルなどの C_{6-10} アリールカル

バモイルなど)、(t)スルホ基、(u)低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどの C_{1-6} アルキルスルホニル基など)、(v)アリール基(例えば、フェニル、ナフチルなどの C_{6-10} アリール基など)、(w)アリールオキシ基(例えば、フェノキシ、ナフチルオキシなどの C_{6-10} アリールオキシ基など)、(x)アラールキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシなどの C_{7-16} アラールキルオキシ基など)、(y)チオカルバモイル基、(z)モノ-低級アルキルチオカルバモイル基(例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイルなどのモノ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基など)、(aa)ジ-低級アルキルチオカルバモイル基(例えば、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイルなどのジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基など)、(bb)アリールチオカルバモイル基(例えば、フェニルチオカルバモイル、ナフチルチオカルバモイルなどの C_{6-10} アリールチオカルバモイル基など)、(cc)アラールキル基(例えば、ベンジル、フェネチル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピルなどの C_{7-16} アラールキル基など)、(dd)低級アルコキシカルボニル-低級アルキル基(例えば、メチルカルボニルメチル、エチルカルボニルメチルなどの C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキル基など)または(ee)カルボキシル-低級アルキル基(例えば、カルボキシルメチル、カルボキシルエチルなどのカルボキシル- C_{1-6} アルキル基など)などを有していてもよいアミノカルボニルなどがあげられる。

【0034】上記 R^1 および R^2 の他方として表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」として表される「5または6員の複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などの1種または2種のヘテロ原子を、1ないし4個含む5または6員の複素環基などが含まれる。該複素環基としては、具体的には、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ビリジル、ビリダジニル、ビリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなどの5または6員の芳香族単環式複素環基などがあげられ、なかでもビリジルなどが好ましい。上記 R^1 および R^2 の他方として表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」として表される「置換されていてもよい低級アルキル基」、「置換されていてもよい低級アルケニル基」、「置換されていてもよい低級アルキニル基」、「置換されていてもよい低級

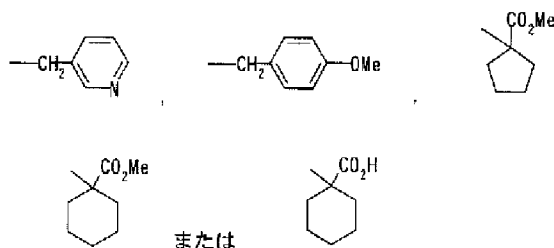
アルコキシ基」および「ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基」としては、上記の Ar^1 および Ar^2 で表される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」として例示したものと同様の基が用いられる。さらに、「置換されていてもよい低級アルキル基」の「置換基」としては、モノまたはジ- C_{1-6} アルキル-アミノ-メチレンアミノスルホニル基(例、ジメチルアミノメチレンアミノスルホニルなど)なども用いられる。上記 R^1 および R^2 の他方として表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」として表される「置換されていてもよい低級シクロアルキル基」、「置換されていてもよいアリール基」、「置換されていてもよいアリールオキシ基」および「置換されていてもよいアラルキルオキシ基」の「置換基」として表される「ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基」、「ハロゲン化されていてもよい低級アルケニル基」、「ハロゲン化されていてもよい低級アルキニル基」および「ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基」としては、上記の Ar^1 および Ar^2 で表される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」として例示したものと同様のものが用いられる。

【0035】 R^1 および R^2 の他方として示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として好ましくは、例えば、低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの C_{1-6} アルキル基など)などがあげられる。 R^1 および R^2 の他方として示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」として好ましくは、例えば、(i)(a)低級アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニルなどの C_{1-6} アルキル-カルボニル基など)、(b)低級アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどの C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基など)などで置換されていてもよい低級シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの C_{3-6} シクロアルキル基など)、(ii)カルボキシ基、(iii)低級アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどの C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基など)、(iv)(a)低級アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなどの C_{1-6} アルコキシ基など)、(b)低級アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどの C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基など)または(c)カルボキシ基などで置換されていてもよいアリール基(例えば、フェニル、ナフチルなどの C

$6-10$ アリール基など)、(v)アリール-カルボニルオキシ(例えば、フェニルカルボニルオキシなどの C_{6-10} アリール-カルボニルオキシなど)、(vi)置換されていてもよいアミノカルボニル、(vii)5または6員の複素環基、(viii)ジ-低級アルキルアミノで置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド(例えば、スルホンアミド、ジメチルアミノメチルスルホンアミドのジ- C_{1-6} アルキルアミノで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド- C_{1-6} アルキルなど)、(ix)低級アルコキシ-カルボニル-低級アルコキシ-カルボニル(例えば、メトキシカルボニル-メトキシカルボニル、エトキシカルボニル-エトキシカルボニルなどの C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルコキシ-カルボニルなど)、(x)(a)アミノカルボニルまたは(b)カルボキシルで置換されていてもよい低級アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、アミノカルボニル-メトキシ、カルボキシル-メトキシなどのアミノカルボニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基など)、(xi)低級アルコキシ-カルボニル-低級アルキル-カルバモイル基(例えば、メチルカルボニル-メチルカルバモイルなどの C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基など)、(xii)ヒドロキシ-低級アルキル-カルバモイル基(例えば、ヒドロキシメチルカルバモイル、ヒドロキシエチルカルバモイルなどのヒドロキシ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基など)、(xiii)低級アルコキシ-カルボニル-カルバモイル基(例えば、メトキシカルボニル-カルバモイル、エトキシカルボニル-カルバモイルなどの C_{1-6} アルコキシ-カルボニル-カルバモイル基など)または(xiv)シアノ基などがあげられる。

【0036】 R^1 および R^2 の他方として好ましくは、水素原子、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、または置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル基などがあげられ、特に、水素原子、シアノ基、メチル、tert-ブチル、シクロヘキシル、フェニル、 $-CH_2CO_2Me$ 、 $-(CH_2)_2CO_2Et$ 、 $-(CH_2)_3CO_2Et$ 、 $-C(Me)_2CO_2Et$ 、 $-C(Me)_2CO_2Me$ 、 $-C(Me)_2CO_2H$ 、 $-(CH_2)_4CO_2Et$ 、 $-C(H)CO_2H$ 、 $-(CH_2)_2OCH_2CONH_2$ 、 $-(CH_2)_2OCH_2CO_2H$ 、 $-(CH_2)_2CO_2H$ 、 $-(CH_2)_4CO_2H$ 、 $-(CH_2)_2OCOPh$ 、 $-CH_2CONMeCH_2CH_2Ph$ 、 $-CH_2Ph$ 、 $-(CH_2)_2Ph$ 、 $-(CH_2)_3Ph$ 、 $-(CH_2)_2C(Me)_2CO_2Et$ 、 $-CH_2C_6H_4(2-CO_2Me)$ 、 $-CH_2C_6H_4(3-CO_2Me)$ 、 $-CH_2C_6H_4(4-CO_2Me)$ 、 $-CH_2C_6H_4(2-CO_2H)$ 、 $-CH_2C_6H_4(3-CO_2H)$ 、 $-(CH_2)_2C(Me)_2SO_2NHCHNMe_2$ 、 $-(CH_2)_2C(Me)_2SO_2NH_2$ 、 $-CH_2CO_2CH_2CO_2Me$ 、 $-CH_2CON(Me)CH_2CO_2Et$ 、 $-CH_2CON(Me)CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CONHC(Me)_2CO_2Et$ 、 $-CH_2CONHC(CH_3)_2CO_2Me$ 、 $-CH_2CONHCH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CONH(CH_2)_2CO_2Et$ 、 $-CH_2CONH(CH_2)_2CO_2H$ 、 $-(CH_2)_2CONHCO_2Me$ 、 $-(CH_2)_2CONHCO_2H$ 、 $-(CH_2)_4CN$ 、

【化46】

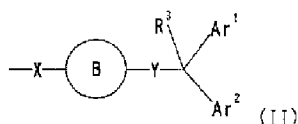


などがあげられる (Meはメチル、Etはエチル、Phはフェニルを示す)。

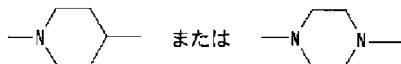
【0037】該 R^1 および R^2 の他方の好ましいものとして表わされる「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基」および「置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル基」の「置換基」としては、上記 R^1 および R^2 の他方として示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものなどがあげられ、「置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル基」の「置換基」としては上記 Ar^1 および Ar^2 で表わされる「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」として表わされる置換基などが好ましい。

【0038】上記した中でも R^1 および R^2 としては、いずれか一方が式

【化47】



(式中、 Ar^1 および Ar^2 はフェニル基を、B環は【化48】

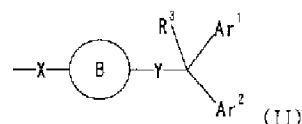


を、Xは C_{1-6} アルキレン基を、Yは結合手または酸素原子を、 R^3 は水素原子またはヒドロキシ基を示す)で表わされる基を示し、他方が(1)水素原子、(2)シアノ基、(3)(i)ハロゲン原子、(ii)カルボキシル基、(iii) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(iv)5ないし6員の含窒素複素環基、(v) C_{7-15} アラルキル、カルボキシル- C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいカルバモイル基、(vi) C_{6-14} アリールカルボニルオキシ基、(vii)スルファモイル基、(viii)モノまたはジ- C_{1-6} アルキル-アミノ-メチレンアミノスルホニル基、(ix)カルボキシルまたはカルバモイルを有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基および(x)シアノからなる群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-16} アルキル基、(4)カルボキシルまたは C_{1-6} アルコキシカルボニルを有していてもよい C_{3-7} シクロアルキル基、(5) C_{6-14} アリール基または(6) C_{1-6} アルコキシ、カルボキシルまたは C_{1-6} アルコキシ

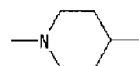
-カルボニルから選ばれる置換基を有していてもよい C_{7-15} アラルキル基を示す場合が好ましい。

【0039】さらには、 R^1 および R^2 としては、いずれか一方が式

【化49】



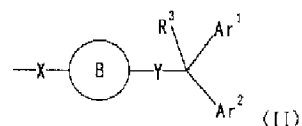
(式中、 Ar^1 および Ar^2 はフェニル基を、B環は【化50】



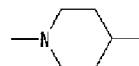
を、Xは C_{1-6} アルキレン基を、Yは酸素原子を、 R^3 は水素原子またはヒドロキシ基を示す)で表わされる基を示し、他方が(1)水素原子、(2)シアノ基、(3)(i)ハロゲン原子、(ii) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(iii)カルバモイル基、(iv)シアノからなる群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または(4) C_{1-6} アルコキシカルボニルを有していてもよい C_{3-7} シクロアルキル基を示す場合が好ましい。

【0040】特に、 R^1 および R^2 としては、いずれか一方が式

【化51】



(式中、 Ar^1 および Ar^2 はフェニル基を、B環は【化52】



を、Xは C_{1-6} アルキレン基を、Yは酸素原子を、 R^3 は水素原子を示す)で表わされる基を示し、他方がカルボキシルを有していてもよい C_{1-6} アルキル基を示す場合が好適である。

【0041】上記式(I)中、A環は置換基を有していてもよい同素環または置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。該A環として示される「同素または(含

窒素) 複素環」は置換可能な位置に任意の数(好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個)の置換基を有し、置換基数が2個以上の場合には各置換基は同一または異なっているとしてもよく、また、隣り合った2つの置換基は互いに結合して環を形成しているもよい。隣り合った2つの置換基が互いに結合して環を形成する場合の環の例としては、例えば、(1) 3ないし10員の環状炭化水素(好ましくは5または6員の環状炭化水素)、(2) 炭素原子および窒素以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を1個以上(例えば、1個ないし4個、好ましくは1個ないし3個)含む3ないし9員の芳香族含窒素複素環(好ましくは5または6員の芳香族含窒素複素環)、または(3) 炭素原子および窒素以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を1個以上(例えば、1個ないし4個、好ましくは1個ないし3個)含む5ないし9員の非芳香族含窒素複素環(好ましくは5または6員の非芳香族含窒素複素環)などがあげられる。より具体的には、前記(1)の「環状炭化水素」として、例えば、 C_{6-10} アリール(例えば、ベンゼンなど)、 C_{3-10} シクロアルケン(例えば、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンなど)、 C_{3-10} シクロアルカン(例えば、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンなど)などがあげられる。なかでも、例えばベンゼン、シクロペンタン、シクロヘキサン環などの5ないし6員の同素環が好ましく、特にベンゼン環が好ましい。前記(2)の「芳香族含窒素複素環」としては、例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾール環などの炭素および窒素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含む5ないし9員(好ましくは5または6員)の芳香族含窒素複素環などがあげられる。前記(3)の「非芳香族含窒素複素環」としては、例えば、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピラン、ジヒドロピロール、ジヒドロイミダゾール、ジヒドロピラゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリダジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、チオモルホリン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソキサゾール環などの炭素および窒素原子以外に、窒素原子、酸素原子およ

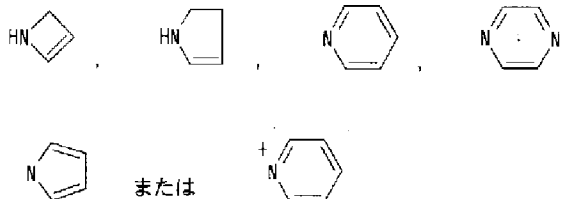
び硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含む5ないし9員(好ましくは5または6員)の非芳香族含窒素複素環などがあげられる。

【0042】A環で示される「置換基を有しているもよい同素環」の「同素環」とは炭素原子からなる環状炭化水素を意味し、例えば、3ないし10員の環状炭化水素、好ましくは5または6員の環状炭化水素などが含まれる。具体的には、ベンゼン、 C_{3-10} シクロアルケン(例えば、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンなど)、 C_{3-10} シクロアルカン(例えば、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンなど)などがあげられる。なかでも、例えばベンゼン、シクロペンタン、シクロヘキサン環などの5ないし6員の同素環が好ましく、特にベンゼン環が好ましい。A環で示される「置換基を有しているもよい同素環」の「置換基」としては、上記 R^1 および R^2 の他方として示される「置換基を有しているもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものなどがあげられる。なかでも、

(i) ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(ii) ニトロ基、(iii) ハロゲン化されているもよい低級アルキル基、(iv) アミノ基、(v) モノ-低級アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなどのモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基など)、(vi) ジ-低級アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノなどのジ- C_{1-6} アルキルアミノ基など)、(vii) カルボキシ基、(viii) 低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどの C_{1-6} アルコキシカルボニル基など)、(ix) ジ-低級アルキルアミノで置換されているもよい低級アルキルで置換されているもよいスルホンアミド(例えば、スルホンアミド、ジメチルアミノメチルスルホンアミドのジ- C_{1-6} アルキルアミノで置換されているもよい C_{1-6} アルキルで置換されているもよいスルホンアミド- C_{1-6} アルキルなど)、(x) 低級アルコキシカルボニル-低級アルキル(例えば、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチルなどの C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキルなど)、(xi) ヒドロキシ-低級アルキル-カルバモイル(例えば、ヒドロキシメチルカルバモイル、ヒドロキシエチルカルバモイルなどのヒドロキシ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルなど)、(xii) フェニルスルホンアミド、(xiii) ヒドロキシ基および(xiv) 置換基を有しているもよい低級アルコキシ基などがあげられる。該A環で示される「置換基を有しているもよい同素環」の「置換基」として示される「ハロゲン化されているもよい低級アルキル基」とし

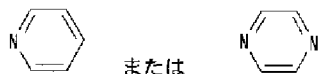
ては、上記の Ar^1 および Ar^2 で表される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」として例示した「ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基」と同様のものなどが用いられる。

【0043】該A環で示される「置換基を有していてもよい同素環」の「置換基」として示される「置換基を有していてもよい低級アルコキシ基」としては、上記の Ar^1 および Ar^2 で表される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」として例示した「置換基を有していてもよい低級アルコキシ基」と同様のものなどが用いられるが、A環の置換基としての「置換基を有していてもよい低級アルコキシ基」の「置換基」としては、例えば、(i) 低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの C_{1-6} アルコキシカルボニル基など）および(ii) 芳香族基



などの3ないし9員（さらに好ましくは3ないし6員）の含窒素複素環基などが好ましい。なかでも、

【化54】



などが特に好ましい。

【0045】A環で示される「置換基を有していてもよい含窒素複素環」の「置換基」としては、例えば、上記A環で示される「置換基を有していてもよい同素環」の「置換基」として例示したものと同様のものなどが用いられる。A環としては、置換基を有していてもよいベンゼン環、置換基を有していてもよいピリジン環または置換基を有していてもよいピラジン環などが好ましい。好ましいA環として表わされる「置換基を有していてもよいベンゼン環」、「置換基を有していてもよいピリジン環」および「置換基を有していてもよいピラジン環」の「置換基」としては、例えば、上記A環で示される「置換基を有していてもよい同素環」または「置換基を有していてもよい含窒素複素環」の「置換基」として例示したものと同様のものなどが用いられる。A環としては、(1) 無置換のベンゼン環または(2) (i) ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、(ii) ニトロ基、(iii) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(iv) アミノ基、(v) モノ低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなどのモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基など）、(vi) ジ低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチル

（例えば、前記 Ar^1 および Ar^2 で表される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」など）などから選ばれる置換基を1または2個有していてもよい低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなどの C_{1-6} アルコキシ基など）などがあげられる。

【0044】A環で示される「置換基を有していてもよい含窒素複素環」の「含窒素複素環」としては、例えば、1個の窒素原子を含み、さらに例えば窒素原子、酸素原子、硫黄原子などから選ばれた1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい3ないし13員の含窒素複素環などがあげられる。具体的には、例えば

【化53】

アミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノなどのジ- C_{1-6} アルキルアミノ基など）、(vii) カルボキシル基、(viii) 低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどの C_{1-6} アルコキシカルボニル基など）、(ix) ジ低級アルキルアミノで置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド（例えば、スルホンアミド、ジメチルアミノメチルスルホンアミドのジ- C_{1-6} アルキルアミノで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいスルホンアミド- C_{1-6} アルキルなど）、(x) 低級アルコキシカルボニル-低級アルキル（例えば、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチルなどの C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキルなど）、(xi) ヒドロキシ-低級アルキル-カルバモイル（例えば、ヒドロキシメチルカルバモイル、ヒドロキシエチルカルバモイルなどのヒドロキシ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルなど）、(xii) フェニルスルホンアミド、(xiii) ヒドロキシ基および(xix) 置換基を有していてもよい低級アルコキシ基などから選ばれた置換基を1ないし3個有するベンゼン環などが特に好ましい。該A環の置換基として示される「ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基」および「置換基を有していてもよい低級アルコキシ基」としては、上記の Ar^1 および Ar^2 で表わされる「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」として例示した「ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基」および「置換基を有していてもよい低級アルコキシ基」と同様のものなど

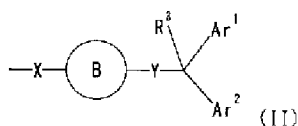
があげられる。上記式(I)中、DおよびEはそれぞれ同一または異なって酸素原子または硫黄原子を示す。DおよびEとしては、共に酸素原子を示す場合が好ましい。

【0046】本発明の化合物(I)の好ましいものとして、次の化合物が挙げられる。

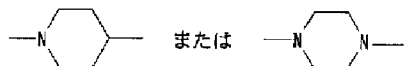
(I) 化合物(Ia)

A環が(i)ハロゲン原子、(ii)ニトロ基、(iii)カルボキシルまたはC₁₋₆アルコキシカルボニルを有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(iv)C₁₋₆アルコキシ基、(v)ヒドロキシ基、(vi)アミノ基、(vii)モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基、(viii)カルボキシル基、(ix)C₁₋₆アルコキシカルボニル基、(x)炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5または6員の複素環基、(xi)C₁₋₆アルキルスルホンアミド、(xii)カルボキシー-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、(xiii)C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、(xiv)C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基および(xv)ヒドロキシまたは(および)C₁₋₆アルコキシで置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール-C₂₋₆アルケニルカルボニルアミド基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール環を、DおよびEは酸素原子を、R¹およびR²のいずれか一方が式

【化55】



(式中、Ar¹およびAr²はフェニル基を、B環は【化56】



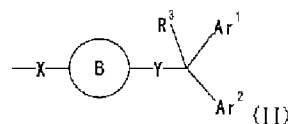
を、XはC₁₋₆アルキレン基を、Yは結合手または酸素原子を、R³は水素原子またはヒドロキシ基を示す)で表わされる基を示し、他方が(1)水素原子、(2)シアノ基、(3)(i)ハロゲン原子、(ii)カルボキシル基、(iii)C₁₋₆アルコキシカルボニル基、(iv)5ないし6員の含窒素複素環基、(v)C₇₋₁₅アラルキル、カルボキシル-C₁₋₆アルキルおよびC₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルから選ばれる置換基を有していてもよいカルバモイル基、(vi)C₆₋₁₄アリールカルボニルオキシ基、(vii)スルファモイル基、(viii)モノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノメチレンアミノスルホニル基、(ix)カルボキシルまたはカルバモイルを有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基および(x)シアノからなる群から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(4)カルボキシルまたは

C₁₋₆アルコキシカルボニルを有していてもよいC₃₋₇シクロアルキル基、(5)C₆₋₁₄アリール基または(6)C₁₋₆アルコキシ、カルボキシルまたはC₁₋₆アルコキシカルボニルから選ばれる置換基を有していてもよいC₇₋₁₅アラルキル基を示す化合物。

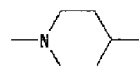
【0047】(II) 化合物(Ib)

A環が(i)ハロゲン原子または(ii)C₁₋₆アルコキシカルボニルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキルを有していてもよいベンゼン環を、DおよびEは酸素原子を、R¹およびR²のいずれか一方が式

【化57】



(式中、Ar¹はおよびAr²はフェニル基を、B環は【化58】

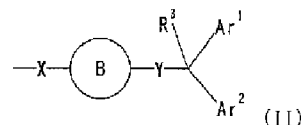


を、XはC₁₋₆アルキレン基を、Yは酸素原子を、R³は水素原子またはヒドロキシ基を示す)で表わされる基を示し、他方が(1)水素原子、(2)シアノ基、(3)(i)ハロゲン原子、(ii)C₁₋₆アルコキシカルボニル基、(iii)カルバモイル基、(iv)シアノからなる群から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基または(4)C₁₋₆アルコキシカルボニルを有していてもよいC₃₋₇シクロアルキル基を示す化合物。

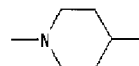
【0048】(III) 化合物(Ic)

A環がハロゲン原子を有していてもよいベンゼン環を、DおよびEは酸素原子を、R¹およびR²のいずれか一方が式

【化59】



(式中、Ar¹およびAr²はフェニル基を、B環は【化60】



を、XはC₁₋₆アルキレン基を、Yは酸素原子を、R³は水素原子を示す)で表わされる基を示し、他方がカルボキシルを有していてもよいC₁₋₆アルキル基を示す化合物。

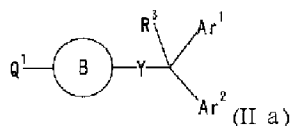
(IV) 化合物(Id)

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-吉草酸

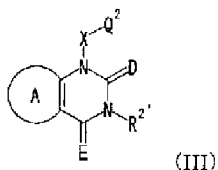
またはその塩、

2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸またはその塩(特に、塩酸塩)、および2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸またはその塩(特に、塩酸塩)。

【0049】次に、本発明の化合物(I)またはその塩の製造法を述べる。本発明の化合物(I)またはその塩のうち、 R^1 が



〔式中、 Q^1 は脱離基を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩と式

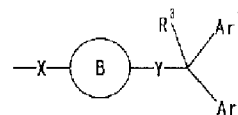


〔式中、 Q^2 は反応性基を示し、 $R^{2'}$ は水素原子、シアノ基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩とを反応させる製造法。 Q^1 で表される脱離基としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属などが用いられる。また、 Q^1 は水素原子であってもよい。 Q^2 で表される反応性基としては、例えばハロゲン(例えば、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_6-10 アールスルホニルオキシ(例えばベンゼンスルホニルオキシ、p-トリルスルホニルオキシなど)、 C_1-4 アルキルスルホニルオキシ(例えば、メタンスルホニルオキシなど)などが用いられる。上記 $R^{2'}$ で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば上記 R^1 および R^2 の他方で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものなどが用いられる。

【0051】上記(A法)において、化合物(III)またはその塩1モルに対して化合物(IIa)またはその塩を、通常約1.1ないし約2.0モル、好ましくは約1.2ないし約1.5モルを用いる。上記(A法)に記載の反応は、塩基の存在下で行うことが好ましく、該塩基としては、

(1)例えば、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウムなどのアルキルリチウム試薬、(2)例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの無機塩基、(3)例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジエチルイソブ

【化61】



で表される基である場合には、例えば、以下の(A法)またはそれに準じた方法によって製造される。

【0050】(A法)

式

【化62】

ロピルアミンなどの有機塩基、(4)ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシドなどの金属アルコラートなどが用いられ、該(1)ないし(4)記載の塩基の代わりに、例えば、金属リチウム、金属カリウム、金属ナトリウムなどのアルカリ金属なども用いられる。なかでも、炭酸カリウムまたはトリエチルアミンなどが好ましい塩基としてあげられる。

【0052】用いられる塩基の量は、通常、化合物[II I]またはその塩1モルに対して約1.1モルないし約2.0モルであり、好ましくは化合物[III]またはその塩1モルに対して約1.2モルないし約1.5モルである。さらに上記(A法)に記載の反応は、(1)メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、(2)ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、(3)ペンタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、(4)アセトニトリルなどのニトリル類、(5)N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチリン酸トリアミドなどのアミド類、(6)ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、(7)ピリジンなどの芳香族アミン類などの不活性溶媒中で行うこともできる。なかでも、アセトニトリルおよびN、N-ジメチルホルムアミドなどが好ましい溶媒としてあげられる。これらの溶媒は単独で用いられることもできるし、また必要に応じて2種またはそれ以上の多種類を適当な割合で混合するかもしくは水との混合溶媒としても用いることができる。溶媒の使用量は化合物(IIa)1gに対して約5mlないし約50ml、好ましくは、化合物(IIa)1gに

対して約20mlないし約30mlが用いられる。また、Q²で表される反応性基が塩素などである場合には、溶媒中にヨウ化ナトリウムなどを添加することが好ましい。

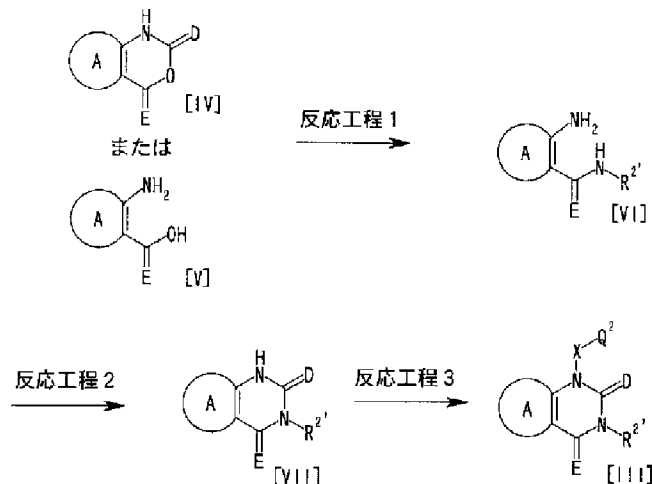
【0053】上記(A法)に記載の反応において用いられる塩基および溶媒としては、例えば、(1)塩基としてトリエチルアミン、溶媒としてアセトニトリル；

(2)塩基としてトリエチルアミン、溶媒としてN,N-ジメチルホルムアミド；または(3)塩基として炭酸カリウム、溶媒としてN,N-ジメチルホルムアミドを用いることが好ましい。反応温度は、通常約10℃ないし約150℃、好ましくは室温(約10℃ないし約30℃)ないし約100℃である。反応時間は、通常約12時間ないし約36時間、好ましくは約15時間ないし約28時間である。次に、上記(A法)の化合物(IIa)、(III)およびそれらの塩の製造法について述べる。上記化合物(IIa)また

はその塩は、例えば、ヨーロッパ特許公開公報第0399414号(EP-A-0399414)、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー、第26巻、第4084頁(1961年)(J.Org.Chem., 26, 4084 (1961))、ヨーロッパジャーナル オブ メディシナル ケミストリー、第26巻、第69頁(1991年)(Eur.J.Med.Chem., 26, 69 (1991))またはジャーナル オブ メディシナル ケミストリー、第38巻、第2472頁(1995年)(J.Med.Chem., 38, 2472 (1995))などに記載の方法またはそれに準じた方法により合成できる。化合物(III)およびその塩は、例えば、下記の(スキームA)に記載の方法またはそれに準じた方法によって製造される。

【0054】(スキームA)

【化63】



[上記スキームAにおける化合物[III]ないし[VII]において、各記号は前記と同意義を示す。]

【0055】反応工程1は化合物[IV]または化合物[V]またはそれらの塩をR^{2'}-NH₂(化合物[VII I]) (R^{2'}は前記と同意義を示す)またはその塩と反応させることによる化合物[VI]またはその塩の製造工程を示す。但し、R^{2'}が水素原子などである場合は、上記化合物[VI]中、-NHR^{2'}で表される基が、例えば、4-メトキシベンジルアミン、4-メトキシフェニルアミン、4-(4-メトキシ)フェニルアミンまたは2,4-ジメトキシベンジルアミン(特に、4-メトキシベンジルアミンなどが好ましく用いられる)などの保護基によって保護されていることが好ましく、保護・脱保護の方法としては、自体公知の方法[ティール・ダブリュ・グリーン アンド ピー・ジ・エム・ウッツ、"プロテクトィブ グループス イン オーガニック ケミストリー"、第2版、ジョン ウイリー アンド サンズ、インク(1991年)(T.W.Green and P.G.M.Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry" 2nd. ed., John Wiley & Sons, Inc., (1991))]などに記載の方法またはそれ

に準じた方法などが用いられる。本発明の化合物[I]またはその塩を製造する場合、該保護基は上記反応工程3に記載した反応工程において脱保護されることが好ましい。脱保護の具体的な方法としては、例えば上記の保護基によって保護された化合物[III]またはその塩をアセトニトリルおよび水(保護された化合物1gに対して、通常、約20mlないし約40ml、好ましくは約30mlないし約35ml(通常、アセトニトリル：水=5：1))の混合溶媒中、硝酸セリウム(IV)アンモニウム(保護された化合物1モルに対して通常、約1.2モルないし約2.0モル、好ましくは約1.5モル)を加える方法などがあげられる。上記反応工程1において、化合物[IV]および化合物[V]またはそれらの塩1モルに対して化合物[VII]またはその塩を、通常約1.1モルないし約1.5モル、好ましくは約1.2モル用いる。化合物[IV]および化合物[V]またはそれらの塩は、市販の化合物を用いるか、例えば、シンセシス、第505頁(1980年)(Synthesis, 505(1980))、アドバンシス イン ヘテロサイクリック ケミストリー、第28巻、第127頁(1981年)(Adv.Heterocyclic Chem. 28, 127 (1981))

1)) などに記載の方法またはそれに準じた方法により合成できる。

【0056】上記反応工程1における反応は、例えば、(1)メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、(2)ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、(3)ペンタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、(4)アセトニトリルなどのニトリル類、(5)N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどのアミド類、(6)ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、(7)ピリジンなどの芳香族アミン類などの不活性溶媒中で行うこともでき、なかでも、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドなどが好ましい溶媒として挙げられる。さらに、原料化合物として化合物[IV]またはその塩を用いる場合には、溶媒としてテトラヒドロフランなどを用いることが好ましく、原料化合物として化合物[V]またはその塩を用いる場合には、溶媒としてN, N-ジメチルホルムアミドなどを用いることが好ましい。これらの溶媒は単独で用いられることもできるし、また必要に応じて2種またはそれ以上の多種類を適当な割合で混合するかもしくは水との混合溶媒としても用いることができる。溶媒の使用量は化合物(I V) 1 g に対して約10m lないし約50m l、好ましくは、化合物[IV] 1 g に対して約10m lないし約15m l が用いられる。

【0057】上記反応工程1に記載の反応は、塩基の存在下で行われてもよく、特に原料化合物として化合物[V]またはその塩を用いる場合には、通常塩基の存在下で行うことが好ましい。該塩基としては、(1)例えば、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウムなどのアルキルリチウム試薬、(2)例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの無機塩基、(3)例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジエチルイソプロピルアミンなどの有機塩基、(4)ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシドなどの金属アルコラートなどが用いられ、該(1)ないし(4)記載の塩基の代わりに、例えば、金属リチウム、金属カリウム、金属ナトリウムなどのアルカリ金属なども用いられる。なかでも、トリエチルアミンなどが好ましい塩基としてあげられる。用いられる塩基の量は、通常、化合物[V]またはその塩1モルに対して約1.2モルないし約3.0モルであり、好ましくは化合物[V]またはその塩1モルに対して約2.0モルないし約2.5モルである。上記反応工程1において、原料化合物として化合物[V]またはその塩を用いる場合には、例えば、化合物[V]またはその塩に対して約1.2当量の縮合剤を用いることが好

ましく、該縮合剤としては、例えば、シアノりん酸ジエチル(DEPC)、ジフェニルりん酸アジド(DPPA)、N, N-カルボニルジイミダゾール、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、よう化2-ブromo-1-メチルピリジニウム、よう化2-クロロ-1-メチルピリジニウムまたは2, 2'-ジチオピリジンなどが用いられ、なかでもDEPCなどが好ましく用いられる。上記反応工程の反応時間は、通常約15時間ないし約36時間、好ましくは約15時間ないし約24時間であり、反応温度は、通常室温(約10℃ないし30℃)ないし約100℃、好ましくは室温ないし約60℃である。反応工程2は化合物[VI]またはその塩を、例えば、N, N-カルボニルジイミダゾール(CDI)またはクロロギ酸エチルなどと反応させることにより、閉環反応に供することによる化合物[VII]またはその塩の製造工程を示す。

【0058】上記反応工程2において、化合物[VI]またはその塩1モルに対して Q^3-CO-Q^4 (Q^3 および Q^4 はそれぞれ脱離基を示す)を通常約1.0モルないし約1.5モル、好ましくは約1.2モル用いる。 Q^3 および Q^4 で表わされる脱離基としては、それぞれ同一または異なって(1)水素原子、(2)ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(3)ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)などで置換されていてもよい低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピルなどの C_{1-6} アルキル基など、(4)ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)などで置換されていてもよい低級アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシなどの C_{1-6} アルコキシ基など)または(5)5または6員の複素環基(例えば、イミダゾールなど)などがあげられ、 Q^3-CO-Q^4 (Q^3 および Q^4 は前記と同意義を示す)として具体的には、N, N-カルボニルジイミダゾール(CDI)、クロロギ酸エチルまたはトリホスゲンなど(好ましくはCDIまたはクロロギ酸エチルなど)があげられる。上記反応工程2における反応は、例えば、(1)メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、(2)ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、(3)ペンタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、(4)アセトニトリルなどのニトリル類、(5)N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどのアミド類、(6)ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、(7)ピリジンなどの芳香族アミン類などの不活性溶媒中に行うことができ、なかでも、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジンなどが好ましい溶媒としてあげられる。また、化合物[V I]またはその塩とCDIを反応させる場合には、N, N-ジメチルホルムアミドが溶媒として好ましく、化合物[VI]またはその塩とクロロギ酸エチルを反応させる

場合にはピリジンが溶媒として好ましい。これらの溶媒は単独で用いられることもできるし、また必要に応じて2種またはそれ以上の多種類を適当な割合で混合するかもしれないし水との混合溶媒としても用いることができる。溶媒の使用量は化合物(VI) 1 gに対して約3mlないし約10ml、好ましくは、化合物(VI) 1 gに対して約3mlないし約7mlが用いられる。上記反応工程2に記載の反応において、化合物[VI]またはその塩が $R^{2'}$ としてイソ酪酸エステル基($-C(Me)_2CO_2Et$)などのようなかさ高い置換基を有する場合には、クロロギ酸エチルなどとの反応によってカルバメート体とした後、塩基の存在下にカルバメート体の閉環反応を行い、さらに厳密には酸で中和することにより化合物[VII]が得られる。

【0059】該塩基としては、(1)例えば、メチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウムなどのアルキルリチウム試薬、(2)例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの無機塩基、(3)例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジエチルイソプロピルアミンなどの有機塩基、(4)ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム*t*-ブトキシドなどの金属アルコラートなどが用いられ、該(1)ないし(4)記載の塩基の代わりに、例えば、金属リチウム、金属カリウム、金属ナトリウムなどのアルカリ金属なども用いられる。なかでもナトリウムエトキシドなどが好ましい塩基としてあげられる。用いられる塩基の量は、通常、化合物[VI]またはその塩1モルに対して約1.0モルないし約2.0モルであり、好ましくは化合物[VI]またはその塩1モルで約1.0モルないし約1.2モルである。上記反応工程2に記載の反応は、通常室温(約10℃ないし約30℃)ないし180℃、好ましくは120℃ないし150℃であり、反応時間は、通常8時間ないし24時間、好ましくは15時間ないし24時間である。上記反応工程2に記載の反応において、化合物[VI]またはその塩が $R^{2'}$ としてイソ酪酸エステル基($-C(Me)_2CO_2Et$)などのようなかさ高い置換基を有する場合のカルバメート体の閉環反応は、通常還流下に行われ、反応温度は約100℃ないし約120℃である。反応時間は、通常約8時間ないし約24時間、好ましくは約12時間ないし約18時間である。また、溶媒としては、

【0060】(1)メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、(2)ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、(3)ペンタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、(4)アセトニトリルなどのニトリル類、(5)N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリア

ミドなどのアミド類、(6)ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、(7)ピリジンなどの芳香族アミン類などの不活性溶媒などがあげられ、溶媒の使用量は、化合物[VI] 1 gに対して、通常約10mlないし約30ml、好ましくは約15mlないし20mlが用いられる。反応工程3は化合物[VII]またはその塩を $Q^{2'}-X-Q^2$ (Q^2 およびXは前記と同意義を示し、 $Q^{2'}$ は Q^2 と同意義を示す)またはその塩と反応させることによる化合物[II I]またはその塩の製造工程を示す。上記反応工程3における反応は、例えば、(1)メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、(2)ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、(3)ペンタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、(4)アセトニトリルなどのニトリル類、(5)N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどのアミド類、(6)ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、(7)ピリジンなどの芳香族アミン類などの不活性溶媒中で行うこともでき、なかでも、N、N-ジメチルホルムアミドなどが好ましい溶媒としてあげられる。これらの溶媒は単独で用いられることもできるし、また必要に応じて2種またはそれ以上の多種類を適当な割合で混合するかもしれないし水との混合溶媒としても用いることができる。溶媒の使用量は化合物(VII) 1 gに対して約5mlないし約20ml、好ましくは、化合物(VII) 1 gに対して約5mlないし約15mlが用いられる。

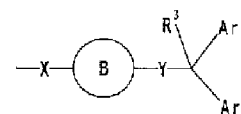
【0061】上記反応工程3に記載の反応は、塩基の存在下で行われてもよく、該塩基としては、(1)例えば、メチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウムなどのアルキルリチウム試薬、(2)例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの無機塩基、(3)例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジエチルイソプロピルアミンなどの有機塩基、(4)ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム*t*-ブトキシドなどの金属アルコラートなどが用いられ、該(1)ないし(4)記載の塩基の代わりに例えば、金属リチウム、金属カリウム、金属ナトリウムなどのアルカリ金属なども用いられる。なかでも、水素化ナトリウムなどが好ましい塩基としてあげられる。用いられる塩基の量は、通常、化合物[VII]またはその塩1モルに対して 約1.1モルないし約2.0モルであり、好ましくは化合物[VII]またはその塩1モルに対して約1.2モルないし約1.5モルである。上記反応工程3における反応温度は、通常10℃ないし30℃、好ましくは15℃ないし25℃であり、反応時間は、通常8時間ないし24時間、好ましくは15時間ないし24時間である。上記化合物[III]中、 $R^{2'}$ が水素原子である

場合(例えば、上記反応工程3において、4-メトキシベンジル基が脱保護された化合物など)には、本発明の化合物[I]またはその塩は、化合物[III]を適当な塩基(好ましくは炭酸カリウムなど)の存在下に、適当な溶媒(好ましくはN,N-ジメチルホルムアミドなど)中で、必要であればNaIなどを共存させながら、式R²'-I¹[XI](式中、R²'は前記と同意義(但し水素原子を除く)を示し、I¹はハロゲン原子(例えば、塩素、臭素、ヨウ素など)を示す。)と反応させる(反応工程4)ことによって製造することができる。

【0062】上記反応工程4において用いられる溶媒としては、例えば、(1)メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、(2)ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、(3)ペンタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、(4)アセトニトリルなどのニトリル類、(5)N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどのアミド類などの不活性溶媒などがあげられ、なかでもN,N-ジメチルホルムアミドなどが好ましく用いられる。これらの溶媒は単独で用いられることもできるし、また必要に応じて2種またはそれ以上の多種類を適当な割合で混合するかもしくは水との混合溶媒としても用いることができる。溶媒の使用量は化合物(I)1gに対して約10mlないし約30ml、好ましくは、化合物(I)1gに対して約15mlないし約20mlが用いられる。上記反応工程4において用いられる塩基としては、(1)例えば、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウムなどのアルキルリチウム試薬、(2)例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの無機塩基、(3)例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジエチルイソプロピルアミンなどの有機塩基、(4)ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシドなどの金属アルコラートなどが用いられ、該(1)ないし(4)記載の塩基の代わりに、例えば、金属リチウム、金属カリウム、金属ナトリウムなどのアルカリ金属なども用いられる。用いられる塩基の量は、通常、化合物[I]またはその塩1molに対して約1.1molないし約2.0molであり、好ましくは化合物[I]またはその塩1molに対して約1.1molないし約1.5molである。上記反応工程4における反応温度は、通常10℃ないし100℃、好ましくは20℃ないし60℃であり、反応時間は、通常12時間ないし36時間、好ましくは16時間ないし30時間である。

【0063】また、本発明の化合物(I)またはその塩のうち、R²が

【化64】

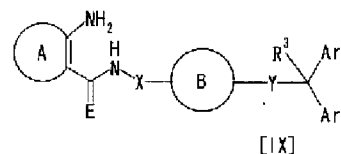


で表される基である場合には、例えば以下の(B法)またはそれに準じた方法によって製造される。

(B法)

式

【化65】



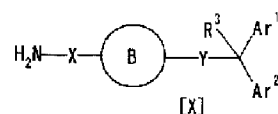
[IX]

〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩とQ³-C(=O)-Q⁴(Q³およびQ⁴はそれぞれ脱離基を示す)を反応させ閉環反応に供する供する製造法。

【0064】Q³およびQ⁴で表わされる脱離基としては、前記と同様のものなどが用いられる。B法における閉環反応は、上記A法の反応工程2で表される閉環反応と同様にして行うことができるが、化合物[IX]とCDI(通常、化合物[IX]1molに対してCDIを約1.1molないし約1.5mol、好ましくは、化合物[IX]1molに対してCDIを約1.2mol)とをN,N-ジメチルホルムアミド(通常、化合物[IX]1gに対してN,N-ジメチルホルムアミドを約10mlないし約20ml、好ましくは、化合物[IX]1gに対してN,N-ジメチルホルムアミドを約15ml)中で反応させる方法などが好ましい。

【0065】上記化合物[IX]は、上記スキームAに記載の化合物[IV]またはその塩と式

【化66】



[X]

〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造される(C法)。

【0066】上記化合物[X]またはその塩は、例えば、ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー、第22巻、第1035頁(1985年)(J.Heterocycl.Chem., 22,1035 (1985))またはケミカル ファーマシューティカル プリテン、第37(1)巻、第100頁(1989年)(Chem.Pharm.Bull., 37(1), 100(1989))に記載の方法またはそれに準じた方法により合成できる。上記(C法)において、化合物(IV)またはその塩1molに対して化合物(X)またはその塩を、通常約1.1molないし約1.5mol、好ましくは約1.2molを用いる。上記

(C法)に記載の反応は、塩基の存在下で行ってもよく、該塩基としては、(1)例えば、メチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウムなどのアルキルリチウム試薬、(2)例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの無機塩基、(3)例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ジエチルイソプロピルアミンなどの有機塩基、(4)ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム*t*-ブトキシドなどの金属アルコラートなどが用いられ、該(1)ないし(4)記載の塩基の代わりに、例えば、金属リチウム、金属カリウム、金属ナトリウムなどのアルカリ金属なども用いられる。なかでも、炭酸カリウムまたはトリエチルアミンなどが好ましい塩基としてあげられる。用いられる塩基の量は、通常、化合物[IV]またはその塩1モルに対して約1.1モルないし約1.5モルであり、好ましくは化合物[IV]またはその塩に対して約1.2モル量である。

【0067】上記(C法)に記載の反応は、(1)メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、(2)ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、(3)ペンタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、(4)アセトニトリルなどのニトリル類、(5)N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどのアミド類、(6)ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、(7)ピリジンなどの芳香族アミン類などの不活性溶媒中で行うこともできる。なかでも、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミドなどが好ましい溶媒としてあげられる。これらの溶媒は単独で用いられることもできるし、また必要に応じて2種またはそれ以上の多種類を適当な割合で混合するかもしくは水との混合溶媒としても用いることができる。溶媒の使用量は化合物(IV)1gに対して約20m lないし約40m l、好ましくは、化合物(IV)1gに対して約25m lないし約30m lが用いられる。反応温度は、通常約10℃ないし約100℃、好ましくは約20℃ないし約25℃である。反応時間は、通常約12時間ないし約36時間、好ましくは約16時間ないし約24時間である。

【0068】かくして得られた化合物(I)またはその塩は、遊離体の場合、定法に従って塩にすることができ、また塩を形成している場合は定法に従って遊離体またはその他の塩にすることができる。かくして得られた化合物(I)またはその塩は、公知の手段、例えば溶媒抽出、液性変換、転溶、塩析、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離精製することができる。また、化合物(I)またはその塩が光学異性体を含む場合は通常の光学分割手段により、R体、S体に分割するこ

ともできる。また、前記本発明の各反応および原料化合物合成の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル(例えば、アセチル、エチルカルボニルなど)、フェニルカルボニル、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルオキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよいフェニルオキシカルボニル、置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキルカルボニル(例えば、ベンジルカルボニルなど)、置換基を有していてもよいトリチル、置換基を有していてもよいフタロイルまたは置換基を有していてもよいN、N-ジメチルアミノメチレン、置換基を有していてもよい4-メトキシベンジルアミン、置換基を有していてもよい4-メトキシフェニルアミン、置換基を有していてもよい4-(4-メトキシ)フェニルアミンまたは置換基を有していてもよい2,4-ジメトキシベンジルアミンなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₆アルキルカルボニル(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

【0069】カルボキシ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル(例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチルなど)、置換基を有していてもよいフェニル、置換基を有していてもよいトリチルまたは置換基を有していてもよいシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ホルミル、C₁₋₆アルキルカルボニル(例えば、アセチル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。ヒドロキシ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル(例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチルなど)、置換基を有していてもよいフェニル、置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル(例えば、ベンジルなど)、ホルミル、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル(例えば、アセチル、エチルカルボニルなど)、置換基を有していてもよいフェニルオキシカルボニル、置換基を有していてもよいベンゾイル、置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキルカルボニル(例えば、ベンジルカルボニルなど)、置換基を有していてもよいピラニル、置換基を有していてもよいフラニルまたは置換基

を有していてもよいシシルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピルなど）、フェニル、 C_{7-10} アラルキル（例えば、ベンジルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。また、保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じた方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、 N -メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

【0070】また、本発明の化合物（I）またはその塩としては薬学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが用いられる。無機塩基との塩の好ましい例として、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩、マグネシウム塩など）、アルミニウム塩、アンモニウム塩などが用いられる。有機塩基との塩の好ましい例として、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、 N 、 N -ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が用いられる。無機酸との塩の好ましい例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が用いられる。有機酸との塩の好ましい例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、 p -トルエンスルホン酸などとの塩が用いられる。塩基性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が用いられる。酸性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸との塩などが用いられる。また、目的物が遊離の状態を得られる場合には、常法にしたがって塩に変換してもよく、また目的物が塩として得られる場合には、常法にしたがって遊離体に変換してもよい。本発明の化合物（I）またはその塩は、水和物であっても無水和物であってもよい。

【0071】本発明の化合物（I）またはその塩は、優れた抗アレルギー作用、抗ヒスタミン作用、抗炎症作用、抗PAF（血小板活性化因子）作用、好酸球化学遊走抑制作用などを有しており、かつ毒性が低い（急性毒性： $LD_{50} > 2 \text{ g/kg}$ ）ので、哺乳動物（例えば、ヒト、マウス、イヌ、ラット、ウシなど）に対して安全な抗アレルギー剤として使用できる。さらに、化合物（I）またはその塩は、抗ヒスタミン作用と共に好酸球化学遊走抑制作用を併有し、前記哺乳動物における蕁

疹（例えば、慢性蕁麻疹など）、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、過敏性肺炎などのアレルギー性疾患、湿疹、疱疹性皮膚炎、乾癬などの皮膚疾患、好酸球性肺炎（PIE症候群）などの呼吸器疾患、喘息（例えば、気管支喘息など）などの治療または予防に用いることができる。なかでもアレルギー性疾患、喘息（例えば、気管支喘息など）、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹（例えば慢性蕁麻疹など）またはアトピー性皮膚炎などの予防・治療剤として用いられる。投与経路は経口、非経口のいずれでもよい。また、本発明で用いられる製剤は、活性成分として化合物（I）またはその塩以外の他の医薬成分を含有していてもよい。このような医薬活性成分としては、例えば、抗喘息剤（例えば、テオフィリン、プロカテロール、ケトチフェン、アゼラスチン、セラトロダストなど）、抗アレルギー剤（例えば、ケトチフェン、テルフェナジン、アゼラスチン、エピナスチンなど）、抗炎症剤（例えば、ジクロフェナクナトリウム、イブプロフェン、インドメタシンなど）、抗菌剤（例えば、セフェキシム、セフジニル、オフロキサシン、トスフロキサシンなど）、抗真菌剤（例えば、フルコナゾール、イトラコナゾールなど）などが挙げられる。これらの成分は本発明の目的が達成される限り特に限定されず、適宜適当な配合割合で使用が可能である。また、活性成分として化合物またはその塩と上記の医薬活性成分を投与する場合、複数の医薬活性成分を単一製剤化して投与してもよく、複数の医薬活性成分をそれぞれ別途製剤化して、同時にまたは時間差をおいて投与してもよい。剤形の具体例としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、カプセル剤（マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、吸入剤、軟膏などが用いられる。これらの製剤は常法（例えば日本薬局方記載の方法など）に従って調製される。本発明の製剤において、化合物（I）またはその塩の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

【0072】具体的には、錠剤の製造法は、医薬品をそのまま、賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、適当な方法で顆粒とした後、滑沢剤などを加え、圧縮成型するかまたは、医薬品をそのまま、または賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、直接圧縮成型して製するか、またはあらかじめ製した顆粒をそのまま、もしくは適当な添加剤を加えて均等に混合した後、圧縮成型しても製造することもできる。また、本剤は、必要に応じて着色剤、矯味剤などを加えることができる。さらに、本剤は、適当なコーティング剤で剤皮を施すこともできる。注射剤の製造法

は、医薬品の一定量を、水性溶剤の場合は注射用水、生理食塩水、リンゲル液など、非水性溶剤の場合は通常植物油などに溶解、懸濁もしくは乳化して一定量とするか、または医薬品の一定量をとり注射用の容器に密封して製することができる。経口用製剤担体としては、例えばデンプン、マンニト、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどの製剤分野において常用されている物質が用いられる。注射用担体としては、例えば蒸留水、生理食塩水、グルコース溶液、輸液剤などが用いられる。その他、製剤一般に用いられる添加剤を適宜添加することもできる。これらの製剤の投与量は、年齢、体重、症状、投与経路、投与回数などにより異なるが、例えば成人の喘息患者に対して、1日当たり有効成分（化合物（I）またはその塩）に換算して通常約0.1ないし100mg/kg、好ましくは約1ないし50mg/kg、より好ましくは約1ないし10mg/kgを1日1または2回に分割して経口投与するのがよい。

【0073】

【発明の実施の形態】以下に、実施例および参考例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明は実施例により限定されるものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。参考例、実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出は、特に言及しない限り、TLC（Thin Layer Chromatography、薄層クロマトグラフィー）による観察下に行われた。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク（Merck）社製の60F₂₅₄を用い、展開溶媒として、カラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を用いた。また、検出にはUV検出器を採用した。カラムクロマトグラフィー用のシリカゲルとしては、メルク社製のシリカゲル60（70-230メッシュ）を用いた。室温とあるのは通常約10℃から35℃の温度を意味する。さらに、抽出液の乾燥には硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウムを用いた。実施例、参考例における略号の意味は以下の通りである。

NMR：核磁気共鳴スペクトル、Hz：ヘルツ、J：カップリング定数、m：マルチプレット、q：クワルテット、t：トリプレット、d：ダブルット、s：シングレット、b：ブロード、like：近似。

【0074】

【実施例】参考例1

2-アミノ-N-(4-メトキシベンジル)ベンズアミドイサト酸無水物(10.0 g)をテトラヒドロフラン(150 ml)に懸濁し、これに4-メトキシベンジルアミン(9.61 ml)を滴下した。反応混合物を室温で20時間かきまぜた後、溶媒を減圧下に留去して題記化合物の粗結晶(17.8 g、約100%)を得た。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点104-105℃の無色結晶を得た。
IR (Nujor): 3450, 3350, 3300, 1625, 1600, 1580, 1530, 1510 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.81 (3H, s), 4.54 (2H, d, J=5.4 Hz), 5.56 (2H, bs), 6.25 (1H, bs), 6.58-6.73 (2H, m), 6.89 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.15-7.34 (4H, m).

元素分析値: C₁₅H₁₆N₂O₂として

計算値 (%): C, 70.29; H, 6.29; N, 10.93

実測値 (%): C, 70.19; H, 6.32; N, 11.08

【0075】参考例2

2-アミノ-N-(4-メトキシベンジル)ニコチンアミド

2-アミノニコチン酸(7.15 g)をN、N-ジメチルホルムアミド(100 ml)に懸濁し、氷冷下かきまぜながら4-メトキシベンジルアミン(8.12 ml)、シアノりん酸ジエチル(9.92 ml)及びトリエチルアミン(8.66 ml)を順次加えた。反応混合物を室温で15.5時間かきまぜた後、減圧下に濃縮し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(Na₂SO₄)後、溶媒を減圧下に留去して題記化合物(15.9 g、約100%)を得た。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点165-166℃の無色結晶を得た。

IR (Nujor): 3420, 3280, 3110, 1620, 1570, 1520, 1510 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.81 (3H, s), 4.54 (2H, d, J=5.2 Hz), 6.21 (1H, bs), 6.37 (2H, bs), 6.58 (1H, dd, J=7.6, 5.0 Hz), 6.90 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.58 (1H, dd, J=7.8, 1.8 Hz), 8.16 (1H, dd, J=4.8, 1.6 Hz).

元素分析値: C₁₄H₁₅N₃O₂として

計算値 (%): C, 65.36; H, 5.88; N, 16.33

実測値 (%): C, 65.52; H, 5.93; N, 16.41

【0076】参考例3

3-アミノ-N-(4-メトキシベンジル)ピラジン-2-カルボキサミド

参考例2と同様の方法により、3-アミノピラジン-2-カルボン酸(4.90 g)から題記化合物(5.57 g, 61%)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点93-95℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 3320, 1659, 1595, 1510 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.80 (3H, s), 4.54 (2H, d, J=5.8 Hz), 6.88 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.76 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.13 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.15 (1H, bs).

元素分析値: C₁₃H₁₄N₄O₂ 0.5H₂Oとして

計算値 (%): C, 58.42; H, 5.66; N, 20.96

実測値 (%): C, 58.31; H, 5.48; N, 21.26

【0077】参考例4

2-アミノ-4-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)ベンズアミド

参考例2と同様の方法により、2-アミノ-4-クロロ安息香酸(5.00 g)から題記化合物(8.86 g, 47%)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点113-115℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 3452, 3340, 2933, 1633, 1612, 1575, 151

3, 1488 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.81 (3H, s), 4.52 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 6.19 (1H, bs), 6.58 (1H, dd, $J=8.4, 2.0$ Hz), 6.68 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.89 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.21 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.27 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl} \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 59.39; H, 5.45; N, 9.23

実測値 (%): C, 59.42; H, 5.53; N, 8.67

【0078】参考例5

2-アミノ-5-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)ベンズアミド

参考例1と同様の方法により、5-クロロイサト酸無水物(5.00 g)から題記化合物(4.40 g, 60 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点137-139°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3458, 3357, 3289, 1612, 1579, 1536, 1515, 1484 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.82 (3H, s), 4.52 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 6.20 (1H, bs), 6.63 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.85-6.96 (4H, m), 7.15 (1H, dd, $J=8.6, 2.4$ Hz), 7.24-7.34 (1H, m).

元素分析値: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$ として

計算値 (%): C, 61.97; H, 5.20; N, 9.63

実測値 (%): C, 61.82; H, 5.07; N, 9.72

【0079】参考例6

2-アミノ-N-(4-メトキシベンジル)-4-ニトロベンズアミド

参考例2と同様の方法により、2-アミノ-4-ニトロ安息香酸(5.00 g)から題記化合物(8.03 g, 97 %)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点129-131°Cの黄色結晶を得た。

IR (KBr): 3469, 3344, 2935, 1644, 1571, 1513, 1492 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.81 (3H, s), 4.55 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 5.85 (2H, bs), 6.29 (1H, bs), 6.90 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.38-7.43 (2H, m), 7.51 (1H, s).

元素分析値: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ として

計算値 (%): C, 59.80; H, 5.02; N, 13.95

実測値 (%): C, 59.70; H, 4.83; N, 13.59

【0080】参考例7

2-アミノ-N-(4-メトキシベンジル)-5-ニトロベンズアミド

参考例2と同様の方法により、2-アミノ-5-ニトロ安息香酸(10.0 g)から題記化合物(13.8 g, 84 %)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点189-191°Cの黄色結晶を得た。

IR (KBr): 3476, 3360, 3289, 2921, 1622, 1593, 1537, 1514, 1501 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.82 (3H, s), 4.55 (2H, d, $J=5.$

4 Hz), 6.42 (1H, bs), 6.55 (2H, bs), 6.66 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 6.91 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.09 (1H, dd, $J=9.0, 2.2$ Hz), 8.30 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ として

計算値 (%): C, 59.80; H, 5.02; N, 13.95

実測値 (%): C, 59.67; H, 5.01; N, 13.91

【0081】参考例8

2-アミノ-N-(4-メトキシベンジル)-5-メチルベンズアミド

参考例2と同様の方法により、2-アミノ-5-メチル安息香酸(5.00 g)から題記化合物(7.11 g, 80 %)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点144-145°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3415, 3294, 2914, 1631, 1587, 1513, 1498 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.21 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.53 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 6.24 (1H, bs), 6.62 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.90 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.09 (1H, s), 7.28 (2H, d, $J=9.4$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ として

計算値 (%): C, 71.09; H, 6.71; N, 10.36

実測値 (%): C, 70.75; H, 6.78; N, 10.30

【0082】参考例9

2-(2-アミノベンズアミド)酢酸メチル

特開平3-181469号記載の合成法に準じて合成した。グリシンメチルエステル塩酸塩(10.0 g)をテトラヒドロフラン(450 ml)及び水(10.0 ml)の混合物に懸濁し、これにかきまぜながらトリエチルアミン(13.1 ml)、続いてイサト酸無水物(11.8 g)を順次加えた。反応混合物を室温で16時間かきまぜた後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(Na_2SO_4)後、溶媒を減圧下に留去して題記化合物の粗結晶(14.0 g, 93 %)を得た。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点84.0-85.0°Cの無色結晶を得た。

IR (Nujor): 3450, 3360, 3340, 1740, 1630, 1600, 1570, 1530 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.81 (3H, s), 4.21 (2H, d, $J=5.0$ Hz), 5.57 (2H, bs), 6.58 (1H, bs), 6.63-6.72 (2H, m), 7.24 (1H, ddd, $J=9.0, 7.6, 1.4$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J=8.0, 1.4$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ として

計算値 (%): C, 57.69; H, 6.81; N, 13.45

実測値 (%): C, 57.97; H, 5.64; N, 13.57

【0083】参考例10

3-(2-アミノベンズアミド)プロピオン酸エチル

参考例9と同様の方法により、 β -アラニンエチル塩酸塩(10.0 g)から題記化合物(14.5 g, 約100 %)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.63 (2

H, t, J=6.2 Hz), 3.68 (2H, q, J=5.8 Hz), 4.17 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.53 (2H, bs), 6.60-6.70 (2H, m), 6.74 (1H, bs), 7.20 (1H, t, J=7.0 Hz), 7.30 (1H, d, J=8.6 Hz).

【0084】参考例11

4-(2-アミノベンズアミド)酪酸エチルエステル

参考例9と同様の方法により、4-アミノ酪酸エチルエステル塩酸塩(10.0 g)から題記化合物(13.3 g, 98%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.84-2.02 (2H, m), 2.44 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.47 (2H, q, J=6.0 Hz), 4.14 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.53 (2H, bs), 6.39 (1H, bs), 6.60-6.72 (2H, m), 7.35 (2H, m).

【0085】参考例12

2-アミノ-N-メチルベンズアミド

イサト酸無水物(10.0 g)をテトラヒドロフラン(200 ml)に懸濁し、かきまぜながら40% メチルアミンのメタノール溶液(10.0 ml)を滴下した。室温で16時間かきまぜた後、溶媒を減圧下に留去して題記化合物(10.3 g, 約100%)を得た。融点78.0-79.0°C(酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶)。

IR (KBr): 3450, 3333, 1615, 1580, 1539 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.97 (3H, d, J=5.0 Hz), 6.05 (1H, bs), 6.60-6.72 (2H, m), 7.14-7.32 (2H, m).

元素分析値: $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 63.98; H, 6.71; N, 18.65

実測値 (%): C, 63.44; H, 6.60; N, 18.58

【0086】参考例13

2-アミノ-N-(1,1-ジメチルエチル)ベンズアミド

参考例12と同様の方法により、tert-ブチルアミン(5.38 g)を用いて題記化合物(13.2 g, 約100%)を合成した。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 4.49 (1H, bs), 5.86 (2H, bs), 6.60-6.70 (2H, m), 7.13-7.30 (2H, m).

【0087】参考例14

2-アミノ-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド

参考例12と同様の方法により、3-アミノメチルピリジン(5.99 ml)を用いて題記化合物(12.0 g, 約100%)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点117-118°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3337, 1638, 1583, 1528, 1491 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.62 (2H, d, J=5.8 Hz), 5.54 (2H, bs), 6.50 (1H, bs), 6.58-6.74 (2H, m), 7.15-7.38 (3H, m), 7.71 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.54 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.60 (1H, s).

元素分析値: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ として

計算値 (%): C, 68.71; H, 5.76; N, 18.49

実測値 (%): C, 68.45; H, 5.59; N, 18.45

【0088】参考例15

2-アミノ-N-フェニルベンズアミド

参考例12と同様の方法により、アニリン(5.36 ml)を用いて題記化合物(12.6 g, 約100%)を結晶として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.49 (2H, bs), 6.67-6.77 (2H, m), 7.15 (1H, ddd, J=8.2, 7.4, 0.8 Hz), 7.20-7.31 (1H, m), 7.32-7.42 (2H, m), 7.47 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.52-7.60 (2H, m), 7.75 (1H, bs).

【0089】参考例16

2-アミノ-N-シクロヘキシルベンズアミド

参考例12と同様の方法により、シクロヘキシルアミン(6.73 ml)から題記化合物(11.7 g, 約100%)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点152-154°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3478, 3418, 3370, 2934, 2853, 1620, 1588, 1568, 1537, 1489 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10-1.56 (5H, m), 1.56-1.82 (3H, m), 1.94-2.10 (2H, m), 3.82-4.02 (1H, m), 5.89 (1H, bs), 6.60-6.71 (2H, m), 7.20 (1H, ddd, J=8.6, 7.0, 1.6 Hz), 7.26-7.60 (1H, m).

元素分析値: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ 0.1 H_2O として

計算値 (%): C, 70.94; H, 8.33; N, 12.73

実測値 (%): C, 70.98; H, 8.37; N, 12.70

【0090】参考例17

2-アミノ-N-[3-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)プロピル]ベンズアミド

参考例1と同様の方法により、4-メトキシベンジルアミンの代わりに1-(3-アミノプロピル)-4-ジフェニルメトキシピペリジンをを用いて、イサト酸無水物(2.87 g)から題記化合物(6.19 g, 66%)を合成した。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54-1.98 (6H, m), 2.10-2.32 (2H, m), 2.52 (2H, t, J=5.6 Hz), 2.74-2.88 (2H, m), 3.40-3.56 (3H, m), 5.50 (1H, s), 5.61 (2H, bs), 6.59-6.70 (2H, m), 7.12-7.42 (13H, m), 8.38 (1H, bs).

【0091】参考例18

2-アミノ-N-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]ベンズアミド

参考例1を合成したのと同様の方法により、4-メトキシベンジルアミンの代わりに1-(4-アミノブチル)-4-ジフェニルメトキシピペリジンをを用いて、イサト酸無水物(3.18 g)から題記化合物(9.14 g, 約100%)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点74.0-75.0°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3446, 3338, 2941, 1637, 1585, 1533, 1494 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-1.96 (8H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 2.30-2.40 (2H, m), 2.68-2.80 (2H, m), 3.32-3.50 (3H, m), 5.46 (2H, bs), 5.50 (1H, s), 6.59-6.

70 (3H, m), 7.16-7.40 (11H, m).

元素分析値: $C_{25}H_{35}N_3O_2 \cdot 0.3H_2O$ として

計算値 (%): C, 75.23; H, 7.75; N, 9.08

実測値 (%): C, 75.12; H, 7.65; N, 9.13

【0092】参考例19

2-(2-アミノベンズアミド)イソ酪酸エチル

2-アミノイソ酪酸エチル塩酸塩(9.22g, 55.0 mmol)をテトラヒドロフラン (250 ml)及び水(25 ml)に懸濁し、かきまぜながらトリエチルアミン(9.06 ml, 65.0mmol)及びイサト酸無水物(8.16 g, 50.0 mmol)を順次加えた。反応混合物を室温で15 時間、続いて60℃で24時間かきまぜた。溶媒を減圧下に留去し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(2:1, v/v)で溶出して題記化合物(5.26 g, 42 %)を融点106℃の結晶として得た。

IR (KBr): 3471, 3356, 1726, 1644, 1617, 1585 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.65 (6H, s), 4.23 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.47 (2H, bs), 6.61 (1H, bs), 6.62-6.69 (2H, m), 7.16-7.25 (1H, m), 7.36 (1H, dd, J=1.4 Hz, 8.0 Hz).

元素分析値: $C_{13}H_{18}N_2O_3$ として

計算値 (%): C, 62.38; H, 7.25; N, 11.19

実測値 (%): C, 62.23; H, 7.34; N, 11.38

【0093】参考例20

2-(2-アミノベンズアミド)イソ酪酸メチル

参考例19と同様の方法により、2-アミノイソ酪酸エチル塩酸塩の代わりに2-アミノイソ酪酸メチル塩酸塩(11.8 g, 77.0 mmol)を用いて、イサト酸無水物(11.4 g, 70 mmol)から題記化合物(7.53 g, 46 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 3471, 3356, 1733, 1641, 1616, 1583, 1521 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.65 (6H, s), 3.77 (3H, s), 5.55 (2H, bs), 6.56 (1H, bs), 6.62-6.69 (2H, m), 7.17-7.25 (1H, m), 7.36 (1H, dd, J=8.3 Hz, 1.5 Hz).

【0094】参考例21

2-(2-アミノ-5-メチルベンズアミド)イソ酪酸エチル

2-アミノイソ酪酸エチル塩酸塩(6.04 g, 36.0 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(60 ml)に溶かし、トリエチルアミン(10.04 ml, 72.0 mmol)を滴下した。室温で15分かきまぜ、2-アミノ-5-メチル安息香酸(5.15 g, 30.0 mmol)を加えた後、氷冷下シアノりん酸エチルエステル(6.07 ml, 36.0 mmol)を滴下した。同温度で1時間続いて室温で15時間かきまぜた。反応混合物に氷水を加え、エチルエーテルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下に留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(3:1, v/v)で溶出して題記化合物(7.48 g, 88 %)を油

状物として得た。

IR (KBr): 3465, 3358, 2984, 2838, 1725, 1642, 1613, 1580, 1522 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.64 (6H, s), 4.23 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.60 (2H, bs), 6.56 (1H, bs), 6.61 (1H, dd, J=8.2 Hz, 2.0 Hz), 6.66 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.28 (1H, d, J=8.4 Hz).

上記と同様の方法により以下の参考例22ないし24記載の化合物を合成した。

【0095】参考例22

2-(2-アミノ-5-ニトロベンズアミド)イソ酪酸エチル

2-アミノ-5-ニトロ安息香酸(5.75 g, 30.0 mmol)から題記化合物(7.05 g, 80%)を油状物として得た。

IR (KBr): 3453, 3343, 2986, 2940, 1725, 1651, 1645, 1617, 1593, 1526, 1505 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.67 (6H, s), 4.24 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.46 (2H, bs), 6.70 (1H, bs), 6.65 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.09 (1H, dd, J=9.1 Hz, 2.5 Hz), 8.37 (1H, d, J=2.6 Hz).

【0096】参考例23

2-(2-アミノ-5-フルオロベンズアミド)イソ酪酸エチル

2-アミノ-5-フルオロ安息香酸(1.60 g, 10.0 mmol)から題記化合物(2.32 g, 87 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 3461, 3362, 2986, 2940, 1725, 1651, 1593, 1564, 1526 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.65 (6H, s), 4.24 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.24 (2H, bs), 6.59 (1H, bs), 6.62 (1H, dd, J=8.9 Hz, 4.7 Hz), 6.96 (1H, ddd, J=9.0 Hz, 7.9 Hz, 2.9 Hz), 7.08 (1H, dd, J=9.2 Hz, 2.8 Hz).

【0097】参考例24

2-(2-アミノ-4-クロロベンズアミド)イソ酪酸エチル

2-アミノ-4-クロロ安息香酸(5.15 g, 30.0 mmol)から題記化合物(7.48 g, 88%)を油状物として得た。

IR (KBr): 3465, 3358, 2984, 2938, 1725, 1642, 1613, 1580, 1522 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.64 (6H, s), 4.23 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.60 (2H, bs), 6.56 (1H, bs), 6.61 (1H, dd, J=8.2 Hz, 2.0 Hz), 6.66 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.28 (1H, d, J=8.4 Hz).

【0098】参考例25

2-(2-アミノ-5-クロロベンズアミド)イソ酪酸エチル

参考例19と同様の方法により、5-クロロイサト酸無水物(8.15 g, 40.0 mmol)及び2-アミノイソ酪酸エチル(7.38 g, 44.0 mmol)から題記化合物(4.65 g, 41%)を油状物として得た。

IR (KBr): 3469, 3356, 2987, 2939, 1724, 1649, 1617, 1581, 1523, 1508 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.65 (6H, s), 4.23 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.60 (2H, bs), 6.54

(1H, bs), 6.61 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.15 (1H, dd, J=8.7 Hz, 2.5 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.4 Hz).

【0099】参考例26

2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

(方法1) 参考例1により得られた2-アミノ-N-(メトキシベンジル)ベンズアミド(17.8 g)及びN,N-カルボニルジイミダゾール(14.9 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(100 ml)中150℃で15時間かきまぜた。冷後、反応混合物を氷水中に注ぎ、析出した結晶をろ取し、水、メタノール及びエチルエーテルの順で洗浄し乾燥することによって題記化合物(17.0 g, 98%)を無色結晶として得た。

(方法2) 2-アミノ-N-(メトキシベンジル)ベンズアミド(23.6 g)をピリジン(150 ml)に溶解し、氷冷下かきまぜながらクロロ酸エチル(10.6 ml)を滴下した。反応混合物を室温で8時間かきまぜた後、18.5時間加熱還流した。冷後、氷水中に注ぎ、方法1と同様に処理することにより、題記化合物(25.5 g, 98%)を無色結晶として得た。

融点 229-230℃。

IR (Nujor): 1710, 1655, 1600, 1500, 1480 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.76 (3H, s), 5.21 (2H, s), 6.84 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.06 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.23 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.51 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.61 (1H, ddd, J=8.2, 6.6, 1.6 Hz), 8.14 (1H, dd, J=7.0, 1.2 Hz), 9.77 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ として

計算値 (%): C, 68.08; H, 5.00; N, 9.92

実測値 (%): C, 67.93; H, 4.83; N, 10.06

【0100】参考例27

2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン

参考例26と同様の方法(方法1)により、2-アミノ-N-(4-メトキシベンジル)ニコチンアミド(3.00 g)から題記化合物(2.93 g, 88%)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点272-273℃の無色結晶を得た。

IR (Nujor): 1720, 1660, 1600, 1510 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.76 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.81 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.10-7.20 (1H, m), 7.46 (2H, d, J=7.4 Hz), 8.36 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.54-8.63 (1H, m), 11.49 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ として

計算値 (%): C, 63.60; H, 4.63; N, 14.83

実測値 (%): C, 63.17; H, 4.43; N, 14.89

【0101】参考例28

2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロアテリジン

参考例26と同様の方法(方法1)により、2-アミノ-N-(4-メトキシベンジル)ピラジン-2-カルボキシアミド(1.0 g)から題記化合物(5.98 g, 49%)を合成した。酢酸

エチルから再結晶して融点233-234℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 2971, 1732, 1682, 1611, 1582, 1510 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.78 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.84 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.58 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.63 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.95 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$ として

計算値 (%): C, 59.15; H, 4.25; N, 19.71

実測値 (%): C, 59.07; H, 4.31; N, 19.51

【0102】参考例29

7-クロロ-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例26と同様の方法(方法1)により、2-アミノ-4-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)ベンズアミド(8.00 g)から題記化合物(7.13 g, 82%)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点 254-256℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 2987, 1714, 1668, 1616, 1600, 1515 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.77 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.85 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.08 (1H, s), 7.20 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.50 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.07 (1H, d, J=8.8 Hz), 9.88 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ として

計算値 (%): C, 60.67; H, 4.14; N, 8.84

実測値 (%): C, 60.70; H, 4.05; N, 9.07

【0103】参考例30

6-クロロ-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例26と同様の方法(方法1)により、2-アミノ-5-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)ベンズアミド(参考例5)(9.22 g)から題記化合物(7.14 g, 71%)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点252-253℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 1718, 1662, 1610, 1513, 1479 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.77 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.83 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.48 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.8, 2.2 Hz), 8.11 (1H, d, J=2.6 Hz), 9.23 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ として

計算値 (%): C, 60.67; H, 4.14; N, 8.84

実測値 (%): C, 60.65; H, 4.36; N, 9.07

【0104】参考例31

2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例26と同様の方法(方法2)により、2-アミノ-N-(4-メトキシベンジル)-4-ニトロベンズアミド(参考例6)(5.00 g)から題記化合物(5.17 g, 95%)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点244-246℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 1722, 1704, 1662, 1633, 1612, 1538, 1513

cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.77 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.86 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.52 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.03 (1H, dd, $J=8.4$, 2.2 Hz), 8.34 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 10.01 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 58.08; H, 4.08; N, 12.70

実測値 (%): C, 57.90; H, 4.02; N, 12.60

【0105】参考例32

2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例26と同様の方法(方法1)により、参考例7により得られた2-アミノ-N-(4-メトキシベンジル)-5-ニトロベンズアミド(10.0 g)から題記化合物 (9.65 g, 89 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点254-256°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 2880, 1721, 1651, 1609, 1541, 1514, 1487 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.77 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.83 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.47 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.34 (1H, dd, $J=8.8$, 2.6 Hz), 8.94 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 11.82 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$ として

計算値 (%): C, 58.72; H, 4.00; N, 12.84

実測値 (%): C, 58.67; H, 3.96; N, 12.82

【0106】参考例33

2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例26と同様の方法(方法2)により、参考例8により得られた2-アミノ-N-(4-メトキシベンジル)-5-メチルベンズアミド(7.00 g)から題記化合物(7.97 g, 約100 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点263-265°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 2901, 1705, 1661, 1609, 1581, 1512 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (3H, s), 3.76 (3H, s), 5.20 (2H, s), 6.83 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.95 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J=8.0$, 1.8 Hz), 7.50 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.93 (1H, s), 9.65 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ として

計算値 (%): C, 68.91; H, 5.44; N, 9.45

実測値 (%): C, 68.73; H, 5.31; N, 9.74

【0107】参考例34

2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸メチル

参考例26と同様の方法(方法1)により、参考例9により得られた2-(2-アミノベンズアミド)酢酸メチル(14.0 g)から題記化合物(13.0 g, 83 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点205-206°Cの無色結晶を得た。

IR (Nujor): 1750, 1710, 1650, 1620, 1590, 1510, 14

80 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.80 (3H, s), 4.86 (2H, s), 7.64 (1H, ddd, $J=8.8$, 7.4, 1.4 Hz), 8.13 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 9.75 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ として

計算値 (%): C, 56.41; H, 4.30; N, 11.96

実測値 (%): C, 56.38; H, 4.42; N, 11.99

【0108】参考例35

2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-プロピオン酸エチル

参考例26と同様の方法(方法1)により、参考例10により得られた3-(2-アミノベンズアミド)プロピオン酸エチル(14.5 g)から題記化合物(14.0 g, 87 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点192-194°Cの無色結晶を得た。

IR (Nujor): 1725, 1715, 1655, 1620, 1600, 1490 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.75 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 4.16 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 4.41 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=8.8$, 7.2, 1.6 Hz), 8.14 (1H, dd, $J=7.8$, 1.4 Hz), 9.69 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ として

計算値 (%): C, 59.54; H, 5.38; N, 10.68

実測値 (%): C, 59.42; H, 5.23; N, 10.81

【0109】参考例36

2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酪酸エチル

参考例26と同様の方法(方法1)により、参考例11により得られた4-(2-アミノベンズアミド)酪酸エチル(13.3 g)から題記化合物(13.8 g, 94 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点133-135°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3195, 3136, 2977, 1727, 1633, 1492 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.00-2.18 (2H, m), 2.44 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 4.04-4.22 (4H, m), 7.11 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.24 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.62 (1H, ddd, $J=8.2$, 7.0, 1.2 Hz), 8.13 (1H, dd, $J=7.8$, 0.8 Hz), 9.89 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ として

計算値 (%): C, 60.86; H, 5.84; N, 10.14

実測値 (%): C, 60.86; H, 5.62; N, 10.21

【0110】参考例37

2,4-ジオキソ-3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例26と同様の方法(方法1)により、参考例12により得られた2-アミノ-N-メチルベンズアミド(10.3 g)から題記化合物(5.34 g, 44 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点233-235°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 1717, 1669, 1645, 1624, 1599, 1493 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.50 (3H, s), 7.11 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.25 (1H, ddd, $J=8.2, 7.2, 1.0$ Hz), 7.63 (1H, ddd, $J=8.6, 7.2, 1.4$ Hz), 8.15 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 9.66 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ として

計算値 (%): C, 61.36; H, 4.58; N, 15.90

実測値 (%): C, 61.31; H, 4.49; N, 16.01

【0111】参考例38

3-(1,1-ジメチルエチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例26と同様の方法(方法1)により、参考例13により得られた2-アミノ-N-(1,1-ジメチルエチル)ベンズアミド(10.0 g)から題記化合物(8.73 g, 77 %)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点218-220°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 1715, 1651, 1609, 1489 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (9H, s), 6.97 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.17 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 7.55 (1H, ddd, $J=8.8, 7.2, 1.6$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J=7.0, 1.0$ Hz), 9.28 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ として

計算値 (%): C, 66.04; H, 6.47; N, 12.84

実測値 (%): C, 66.02; H, 6.44; N, 12.96

【0112】参考例39

2,4-ジオキソ-3-(3-ピリジニルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例26と同様の方法(方法1)により、参考例14により得られた2-アミノ-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド(11.7 g)から題記化合物(9.50 g, 78 %)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点241-243°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3059, 1715, 1669, 1618, 1516, 1508, 1491 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.27 (2H, s), 7.07 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.20-7.32 (2H, m), 7.63 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.88 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.15 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.53 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 8.84 (1H, s), 9.60 (1H, bs s).

元素分析値: $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ として

計算値 (%): C, 66.40; H, 4.38; N, 16.59

実測値 (%): C, 66.10; H, 4.32; N, 16.64

【0113】参考例40

2,4-ジオキソ-3-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例26と同様の方法(方法2)により、参考例15により得られた2-アミノ-N-フェニルベンズアミド(12.5 g)から題記化合物(6.96 g, 50 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点287-289°Cの無色

結晶を得た。

IR (KBr): 3200, 1732, 1649, 1607, 1493 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.95 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.18-7.36 (2H, m), 7.46-7.64 (5H, m), 8.16 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 9.46 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 70.05; H, 4.28; N, 11.67

実測値 (%): C, 69.84; H, 4.25; N, 11.43

【0114】参考例41

3-シクロヘキシル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例26と同様の方法(方法2)により、参考例16により得られた2-アミノ-N-シクロヘキシルベンズアミド(11.7 g)から題記化合物(10.8 g, 84 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点236-238°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3285, 2930, 2857, 1732, 1717, 1626, 1597, 1526 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18-2.10 (8H, m), 2.40-2.62 (2H, m), 4.80-5.00 (1H, m), 7.03 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.20-7.30 (2H, m), 7.60 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 8.12 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 9.39 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 67.83; H, 6.67; N, 11.30

実測値 (%): C, 67.81; H, 6.69; N, 11.26

【0115】参考例42

2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル

参考例26と同様の方法(方法1)により、参考例19により得られた2-(2-アミノベンズアミド)イソ酪酸エチル(5.01 g, 20.0 mmol)から題記化合物(2.52 g, 46 %)を合成した。

融点 133-134 °C.

IR (KBr): 3265, 3213, 3141, 1720, 1668, 1621, 1610 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.89 (6H, s), 4.20 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.04 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.18-7.26 (1H, m), 7.57-7.66 (1H, m), 8.04-8.09 (1H, m), 10.06 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ として

計算値 (%): C, 60.86; H, 5.84; N, 10.14

実測値 (%): C, 60.86; H, 5.64; N, 10.24

(方法2) 参考例19により得られた2-(2-アミノベンズアミド)イソ酪酸エチル(6.98 g, 27.9 mmol)をピリジン(30 ml)に溶かし、氷冷下かきまぜながらクロロギ酸エチル(2.94 ml, 30.7 mmol)を滴下した。反応混合物を室温で2時間かきまぜた後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸水素カリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をエタノール(150 ml)に溶かし、ナトリウム

ムエチラート(2.09 g, 30.7 mmol)を加えて15時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し、残留物を水で希釈して1N塩酸で中和した。析出した結晶をろ取して題記化合物(6.57 g, 85 %)を無色結晶として得た。

【0116】参考例43

2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸メチル

参考例26と同様の方法(方法2)により、参考例20で得られた2-(2-アミノベンズアミド)イソ酪酸メチル(7.52 g, 31.8 mmol)から題記化合物(1.65 g, 20%)を合成した。

融点 158-159 °C.

IR (KBr): 3280, 3210, 3138, 3072, 2997, 2949, 1745, 1718, 1668, 1621, 1610 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.89 (6H, s), 3.73 (3H, s), 7.04 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.18-7.26 (1H, m), 7.57-7.66 (1H, m), 8.04-8.08 (1H, m), 10.01 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ として

計算値 (%): C, 59.54; H, 5.38; N, 10.68

実測値 (%): C, 59.46; H, 5.30; N, 10.56

【0117】参考例44

2-(2,4-ジオキソ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル

参考例42と同様の方法(方法3)により、参考例21により得られた2-(2-アミノ-5-メチルベンズアミド)イソ酪酸エチル(6.33 g, 23.9 mmol)から題記化合物(5.51 g, 79 %)を合成した。

融点 156-157 °C (エタノールから再結晶)。

IR (KBr): 3196, 3169, 3071, 2986, 2938, 1742, 1711, 1661, 1626, 1514 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.87 (6H, s), 2.38 (3H, s), 4.19 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.93 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J=1.9$ Hz, 8.1 Hz), 7.84 (1H, s), 9.92 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ として

計算値 (%): C, 62.06; H, 6.25; N, 9.65

実測値 (%): C, 61.92; H, 6.29; N, 9.73

【0118】参考例45

2-(2,4-ジオキソ-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル

参考例42と同様の方法(方法3)により、参考例22で得られた2-(2-アミノ-5-ニトロベンズアミド)イソ酪酸エチル(7.04 g, 23.8 mmol)から題記化合物(5.02 g, 66 %)を合成した。

融点 184-185 °C (エタノールから再結晶)。

IR (KBr): 3210, 3094, 2988, 2942, 1732, 1682, 1628, 1609, 1537, 1510 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.89 (6H, s), 4.22 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.47 (1H, dd, $J=8.9$ Hz, 2.5 Hz), 8.96 (1H, d,

$J=2.4$ Hz), 10.32 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6$ として

計算値 (%): C, 52.34; H, 4.71; N, 13.08

実測値 (%): C, 52.34; H, 4.60; N, 13.16

【0119】参考例46

2-(2,4-ジオキソ-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル

参考例42と同様の方法(方法3)により、参考例23で得られた2-(2-アミノ-5-フルオロベンズアミド)イソ酪酸エチル(2.31 g, 8.6 mmol)から題記化合物 (1.19 g, 47 %)を合成した。

融点 167-169 °C (エタノールから再結晶)。

IR (KBr): 3280, 3240, 3204, 3129, 3083, 2990, 2940, 1721, 1669, 1510 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.88 (6H, s), 4.19 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 4.2 Hz), 7.35 (1H, ddd, $J=8.8$ Hz, 7.9 Hz, 2.9 Hz), 7.73 (1H, dd, $J=8.3$ Hz, 2.9 Hz), 10.14 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}$ として

計算値 (%): C, 57.14; H, 5.14; N, 9.52

実測値 (%): C, 57.01; H, 5.01; N, 9.58

【0120】参考例47

2-(7-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル

参考例42と同様の方法(方法3)により、参考例24で得られた2-(2-アミノ-4-クロロベンズアミド)イソ酪酸エチル(7.47 g, 26.2 mmol)から題記化合物 (7.28 g, 89 %)を合成した。

融点 201-202 °C (エタノールから再結晶)。

IR (KBr): 3194, 3110, 3071, 2990, 2934, 2876, 1734, 1715, 1663, 1620, 1601 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.87 (6H, s), 4.21 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J=8.4$ Hz, 1.8 Hz), 7.99 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 9.77 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$ として

計算値 (%): C, 54.11; H, 4.87; N, 9.02

実測値 (%): C, 54.06; H, 4.62; N, 9.13

【0121】参考例48

2-(6-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル

参考例42と同様の方法(方法3)により、参考例25で得られた2-(2-アミノ-5-クロロベンズアミド)イソ酪酸エチル(3.12 g, 11.0 mmol)から題記化合物(1.88 g, 55 %)を合成した。

融点 179-180 °C (エタノールから再結晶)。

IR (KBr): 3195, 3043, 2987, 2939, 1720, 1670, 1617, 1500 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.87 (6

H, s), 4.19 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.55 (1H, dd, J=8.7 Hz, 2.5 Hz), 8.03 (1H, d, J=2.2 Hz), 10.08 (1H, bs).

元素分析値: $C_{14}H_{15}N_2O_4Cl$ として

計算値 (%): C, 54.11; H, 4.87; N, 9.02

実測値 (%): C, 53.99; H, 4.80; N, 9.06

【0122】参考例49

1-(3-クロロプロピル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

水素化ナトリウム (60 % 油性, 0.34 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (30 ml) の懸濁液に参考例26で得られた2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン (2.0 g) を加え、室温で30分かきまぜた。これに1-ブromo-3-クロロプロパン (1.05 ml) を加え、さらに13.5時間かきまぜた。溶媒を減圧下に留去し、残渣に1N 塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥 (Na_2SO_4) 後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (5:1, v/v) で溶出して題記化合物 (1.58g, 62 %) を得た。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点124-125°Cの無色結晶を得た。

IR (Nujor): 1700, 1645, 1600, 1500 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.14-2.30 (2H, m), 3.68 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.77 (3H, s), 4.29 (2H, t, J=7.6 Hz), 5.21 (2H, s), 6.84 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.20-7.31 (2H, m), 7.50 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.68 (1H, ddd, J=8.8, 7.0, 1.8 Hz), 8.26 (1H, dd, J=8.4, 1.6 Hz).

元素分析値: $C_{19}H_{21}N_2O_5Cl$ として

計算値 (%): C, 63.60; H, 5.34; N, 7.81

実測値 (%): C, 63.52; H, 5.07; N, 7.90

【0123】参考例50

1-(4-クロロブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例49と同様の方法により、参考例26で得られた2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン (4.84 g) を4-ブromo-1-クロロブタンと反応させることにより、題記化合物 (4.54 g, 71 %) を合成した。酢酸エチルより再結晶して融点123-124°Cの無色結晶を得た。

IR (Nujor): 1690, 1645, 1600, 1510, 1480 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.84-2.00 (4H, m), 3.61 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.77 (3H, s), 4.16 (2H, t, J=7.0 Hz), 5.21 (2H, s), 6.83 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.14-7.30 (2H, m), 7.49 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, ddd, J=8.6, 7.0, 1.6 Hz), 8.25 (1H, dd, J=7.8, 1.4 Hz).

元素分析値: $C_{20}H_{23}N_2O_5Cl$ として

計算値 (%): C, 64.43; H, 5.68; N, 7.51

実測値 (%): C, 64.73; H, 5.80; N, 7.48

【0124】参考例51

1-(5-クロロペンチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベ

ンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例49と同様の方法により、参考例26で得られた2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン (5.00 g) を5-ブromo-1-クロロペンタンと反応させることにより題記化合物 (7.54 g, 約100 %) を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルより再結晶することにより融点110-111°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 1781, 1702, 1658, 1610, 1513, 1484 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.50-1.68 (2H, m), 1.68-1.94 (4H, m), 3.55 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.77 (3H, s), 4.13 (2H, t, J=7.8 Hz), 5.22 (2H, s), 6.84 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.11 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.24 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.50 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, ddd, J=8.6, 7.0, 1.6 Hz), 8.25 (1H, dd, J=7.8, 1.4 Hz).

元素分析値: $C_{21}H_{25}N_2O_5Cl$ として

計算値 (%): C, 65.20; H, 5.99; N, 7.24

実測値 (%): C, 64.86; H, 5.93; N, 7.26

【0125】参考例52

1-(4-ブromoブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

水素化ナトリウム (60 % 油性, 4.34 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 懸濁液に参考例26で得られた2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン (25.5 g) を加え、室温で2時間かきまぜた。本混合物に1,4-ジブromブタン (21.6 ml) のN,N-ジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液を滴下し、室温で19時間かきまぜた。反応混合物に1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥 ($MgSO_4$) 後、溶媒を減圧下に留去して題記化合物 (30.8g, 82 %) を得た。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点124-125°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 2958, 1700, 1656, 1610, 1511, 1482 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.82-2.08 (4H, m), 3.48 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.77 (3H, s), 4.16 (2H, t, J=7.0 Hz), 5.21 (2H, s), 6.84 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.16-7.30 (2H, m), 7.50 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.67 (1H, ddd, J=8.8, 7.2, 1.6 Hz), 8.26 (1H, dd, J=7.8, 1.4 Hz).

元素分析値: $C_{20}H_{21}N_2O_5Br$ として

計算値 (%): C, 57.56; H, 5.07; N, 6.71

実測値 (%): C, 57.52; H, 4.88; N, 6.76

【0126】参考例53

1-(3-クロロプロピル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン

参考例49と同様の方法により、参考例27で得られた2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン (500 mg) から題記化合物 (525 mg, 83 %) を合成した。n-ヘキサン-イソプロピルエーテルから再結晶して融点 114-115 °Cの無色結晶を得た。

IR (Nujor): 1700, 1660, 1590, 1510, 1480 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.16-2.32 (2H, m), 3.63 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.77 (3H, s), 4.50 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 5.20 (2H, s), 6.84 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.20 (1H, d, $J=7.8$, 4.8 Hz), 7.50 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.46 (1H, dd, $J=7.6$, 1.8 Hz), 8.64 (1H, dd, $J=4.8$, 1.8 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$ として

計算値 (%): C, 60.09; H, 5.04; N, 11.68

実測値 (%): C, 59.81; H, 4.95; N, 11.47

【0127】参考例54

1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン
参考例52と同様の方法により、参考例27で得られた2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン(8.00 g)から題記化合物(12.8 g, 約100%)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点80-82°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 2962, 1714, 1668, 1600, 1515, 1486 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80-2.02 (4H, m), 3.47 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 3.77 (3H, s), 4.38 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 5.20 (2H, s), 6.84 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.19 (1H, d, $J=7.8$, 4.4 Hz), 7.49 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.46 (1H, dd, $J=8.0$, 1.8 Hz), 8.63 (1H, dd, $J=4.8$, 1.8 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{Br}$ として

計算値 (%): C, 54.56; H, 4.82; N, 10.05

実測値 (%): C, 54.49; H, 4.70; N, 10.08

【0128】参考例55

1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロプテリジン
参考例52と同様の方法により、参考例28で得られた2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロプテリジン(5.77 g)から題記化合物(3.92 g, 46%)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点117-119°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 2961, 1721, 1672, 1611, 1582, 1547, 1510, 1489 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80-2.04 (4H, m), 3.46 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 3.77 (3H, s), 4.33 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 5.25 (2H, s), 6.84 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.53 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.58 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.61 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3\text{Br}$ として

計算値 (%): C, 51.56; H, 4.57; N, 13.36

実測値 (%): C, 51.80; H, 4.44; N, 13.50

【0129】参考例56

1-(4-ブロモブチル)-7-クロロ-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例52と同様の方法により、参考例29で得られた7-クロロ-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(5.00 g)から題記化合物(8.32 g, 約100%)を合成した。酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して融点107-109°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 2958, 1708, 1662, 1606, 1583, 1513, 1494 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.85-2.08 (4H, m), 3.49 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.77 (3H, s), 4.11 (2H, t, $J=5.2$ Hz), 5.19 (2H, s), 6.84 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.17-7.24 (2H, m), 7.48 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.18 (1H, d, $J=8.8$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{BrCl}$ として

計算値 (%): C, 53.18; H, 4.46; N, 6.20

実測値 (%): C, 53.76; H, 4.45; N, 6.34

【0130】参考例57

1-(4-ブロモブチル)-6-クロロ-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン
参考例52と同様の方法により、参考例30で得られた6-クロロ-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(5.00 g)から題記化合物(5.35 g, 75%)を合成した。酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して融点146-147°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 2958, 1704, 1662, 1610, 1587, 1511, 1490, 1463 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78-2.06 (4H, m), 3.47 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 3.77 (3H, s), 4.13 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 5.19 (2H, s), 6.83 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.47 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J=9.2$, 2.6 Hz), 8.21 (1H, d, $J=2.6$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{BrCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 52.14; H, 4.59; N, 6.08

実測値 (%): C, 52.11; H, 4.24; N, 6.18

【0131】参考例58

1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン
参考例52と同様の方法により、参考例31で得られた2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(6.84 g)から題記化合物(1.1 g, 約100%)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点122-123°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 2962, 1710, 1666, 1625, 1598, 1538, 1513, 1469 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.84-2.12 (4H, m), 3.49 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 3.78 (3H, s), 4.22 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 5.21 (2H, s), 6.84 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.49 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.00-8.09 (2H, m), 8.43 (1H, d, $J=9.2$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5\text{Br}$ として

計算値 (%): C, 51.96; H, 4.36; N, 9.09

実測値 (%): C, 51.72; H, 4.27; N, 8.96

【0132】参考例59

1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン
参考例52と同様の方法により、参考例32で得られた2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(4.68 g)から題記化合物(6.05 g, 92 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点143-144°Cの黄色結晶を得た。

IR (KBr): 2961, 1715, 1667, 1615, 1514, 1497 cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.82-2.10 (4H, m), 3.49 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 3.78 (3H, s), 4.20 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 5.21 (2H, s), 6.85 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 7.49 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.50 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$ Hz), 9.12 (1H, d, $J=3.8$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5\text{Br}$ として

計算値 (%): C, 51.96; H, 4.36; N, 9.09

実測値 (%): C, 51.85; H, 4.11; N, 9.06

【0133】参考例60

1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン
参考例52と同様の方法により、参考例33で得られた2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(5.00 g)から題記化合物(6.21 g, 85 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点164-165°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 2959, 1698, 1659, 1590, 1510 cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80-2.04 (4H, m), 2.40 (3H, s), 3.47 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 3.77 (3H, s), 4.13 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 5.21 (2H, s), 6.83 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.08 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.44-7.53 (3H, m), 8.04 (1H, s).

元素分析値: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{Br}$ として

計算値 (%): C, 58.48; H, 5.37; N, 6.49

実測値 (%): C, 58.56; H, 5.30; N, 6.52

【0134】参考例61

1-(3-クロロプロピル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸メチル
参考例49と同様の方法により、参考例34で得られた2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸メチル(4.08 g)から題記化合物(1.81 g, 34 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点144-146°Cの無色結晶を得た。

IR (Nujor): 1750, 1700, 1660, 1610 cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.16-2.32 (2H, m), 3.69 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.78 (3H, s), 4.32 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 4.86 (2H, s), 7.24-7.38 (2H, m), 7.73 (1H, ddd, $J=8.6, 7.2, 1.4$ Hz), 8.26 (1H, dd, $J=7.6, 1.2$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$ として

計算値 (%): C, 54.11; H, 4.87; N, 9.02

実測値 (%): C, 53.80; H, 4.75; N, 9.31

【0135】参考例62

1-(4-クロロブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸メチル
参考例49と同様の方法により、参考例34で得られた2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸メチル(3.00 g)から題記化合物(2.21 g, 53 %)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点119-120°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 1756, 1704, 1668, 1610, 1486 cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.88-2.00 (4H, m), 3.62 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 3.78 (3H, s), 4.19 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 4.86 (2H, s), 7.22-7.34 (2H, m), 7.72 (1H, ddd, $J=8.6, 7.0, 1.6$ Hz), 8.26 (1H, dd, $J=7.8, 1.6$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$ として

計算値 (%): C, 55.48; H, 5.28; N, 8.63

実測値 (%): C, 55.01; H, 5.01; N, 8.34

【0136】参考例63

1-(3-クロロプロピル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-プロピオン酸エチル
参考例49と同様の方法により、参考例35で得られた2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-プロピオン酸エチル(3.00 g)から題記化合物(1.85g, 48 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点80-81°Cの無色結晶を得た。

IR (Nujor): 1720, 1690, 1660, 1600 cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.13-2.35 (2H, m), 2.72 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.70 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 4.14 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.31 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 4.41 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 7.22-7.36 (2H, m), 7.70 (1H, ddd, $J=8.8, 7.2, 1.6$ Hz), 8.25 (1H, dd, $J=8.0, 1.4$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 56.13; H, 5.71; N, 8.18

実測値 (%): C, 55.91; H, 5.40; N, 8.17

【0137】参考例64

1-(4-クロロブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-プロピオン酸エチル
参考例49と同様の方法により、参考例35で得られた2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-プロピオン酸エチル(5.00 g)から題記化合物(5.40g, 80 %)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点71-72°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 1733, 1699, 1662, 1608, 1484 cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.86-1.98 (4H, m), 2.71 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.60-3.66 (2H, m), 4.14 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.10-4.23 (2H, m), 4.40 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 7.16-7.30 (2H, m), 7.69 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 8.24 (1H, dd, $J=7.8, 1.4$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$ として

計算値 (%): C, 56.43; H, 6.13; N, 7.74

実測値 (%): C, 56.39; H, 5.87; N, 7.70

【0138】参考例65

1-(4-クロロブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸エチル

参考例49と同様の方法により、参考例36で得られた2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸エチル(8.00 g)から題記化合物(13.8 g, 約100%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.88-2.14 (6H, m), 2.40 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.40-3.56 (2H, m), 4.02-4.22 (6H, m), 7.18-7.30 (2H, m), 7.69 (1H, ddd, $J=8.6, 6.8, 1.8$ Hz), 8.24 (1H, dd, $J=8.0, 1.6$ Hz).

【0139】参考例66

1-(3-クロロプロピル)-2,4-ジオキソ-3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例49と同様の方法により、参考例37で得られた2,4-ジオキソ-3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(3.34 g)から題記化合物(1.34 g, 28%)を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.16-2.32 (2H, m), 3.49 (3H, s), 3.70 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.32 (2H, t, $J=1.8$ Hz), 7.24-7.36 (2H, m), 7.70 (1H, ddd, $J=8.6, 7.0, 1.6$ Hz), 8.26 (1H, dd, $J=7.8, 1.4$ Hz).

【0140】参考例67

1-(4-クロロブチル)-2,4-ジオキソ-3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例49と同様の方法により、参考例37で得られた2,4-ジオキソ-3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(3.00 g)から題記化合物(1.93 g, 43%)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点99-100℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 1699, 1652, 1608, 1486 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.88-2.00 (4H, m), 3.49 (3H, s), 3.58-3.64 (2H, m), 4.14-4.26 (2H, m), 7.18-7.32 (2H, m), 7.69 (1H, ddd, $J=8.6, 7.0, 1.6$ Hz), 8.25 (1H, d, $J=7.6$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$ として

計算値 (%): C, 58.54; H, 5.67; N, 10.50

実測値 (%): C, 58.07; H, 5.56; N, 10.39

【0141】参考例68

1-(3-クロロプロピル)-3-(1,1-ジメチルエチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例49と同様の方法により、参考例38で得られた3-(1,1-ジメチルエチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(4.00 g)から題記化合物(3.20 g, 59%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.74 (9H, s), 2.12-2.28 (2H, m), 3.68 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.21 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 7.14-7.24 (2H, m), 7.62 (1H, ddd, $J=9.2, 7.4, 1.8$ Hz),

8.09 (1H, dd, $J=8.2, 1.6$ Hz).

【0142】参考例69

1-(4-クロロブチル)-3-(1,1-ジメチルエチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例49と同様の方法により、参考例38で得られた3-(1,1-ジメチルエチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(4.00 g)から題記化合物(7.05 g, 約100%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.74 (9H, s), 1.82-2.04 (4H, m), 3.55-3.68 (2H, m), 4.03-4.12 (2H, m), 7.10 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.18 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.60 (1H, ddd, $J=8.4, 7.4, 1.0$ Hz), 8.08 (1H, dd, $J=8.2, 1.4$ Hz).

【0143】参考例70

1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(3-ビリジニルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例52を合成したのと同様の方法により、参考例39で得られた2,4-ジオキソ-3-(3-ビリジニルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(4.00 g)から題記化合物(1.57 g, 26%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.84-2.08 (4H, m), 3.48 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 4.16 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 5.28 (2H, s), 7.18-7.32 (3H, m), 7.69 (1H, ddd, $J=8.4, 7.0, 1.4$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.25 (1H, dd, $J=8.0, 1.2$ Hz), 8.51 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 8.78 (1H, s).

【0144】参考例71

1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例52と同様の方法により、参考例40で得られた2,4-ジオキソ-3-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(4.00 g)から題記化合物(8.20 g, 約100%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.84-2.16 (4H, m), 3.38-3.54 (2H, m), 4.21 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 7.24-7.35 (4H, m), 7.44-7.59 (3H, m), 7.75 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 8.29 (1H, d, $J=7.4$ Hz).

【0145】参考例72

1-(4-ブロモブチル)-3-シクロヘキシル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例52と同様の方法により、参考例41で得られた3-シクロヘキシル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(4.00 g)から題記化合物(6.84 g, 約100%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-2.12 (12H, m), 2.46-2.60 (2H, m), 3.40-3.54 (2H, m), 4.13 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 4.82-5.02 (1H, m), 7.12-7.28 (2H, m), 7.65 (1H, ddd, $J=8.8, 7.0, 1.8$ Hz), 8.22 (1H, dd, $J=8.0, 1.4$ Hz).

【0146】参考例73

2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラ

ヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル

参考例52と同様の方法により、参考例42で得られた2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル(2.21 g)から題記化合物(2.86 g, 87%)を合成した。酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して融点113-114°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 1741, 1708, 1664, 1608 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.85 (6H, s), 1.87-2.04 (4H, m), 3.48 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.11 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 4.20 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.16-7.28 (2H, m), 7.63-7.71 (1H, m), 8.16 (1H, dd, $J=7.8$ Hz, 1.6 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{Br}$ として

計算値 (%): C, 52.57; H, 5.64; N, 6.81

実測値 (%): C, 52.76; H, 5.52; N, 6.90

【0147】参考例74

2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸メチル
参考例52と同様の方法により、参考例43で得られた2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸メチル(1.31 g)から題記化合物(1.37 g, 69%)を油状物として得た。

IR (KBr): 1747, 1708, 1662, 1608 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.85 (6H, s), 1.89-2.02 (4H, m), 3.48 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 3.72 (3H, s), 4.08-4.18 (2H, m), 7.16-7.29 (2H, m), 7.63-7.72 (1H, m), 8.16 (1H, dd, $J=7.9$ Hz, 1.7 Hz).

【0148】参考例75

2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル
参考例52と同様の方法により、参考例44で得られた2-(2,4-ジオキソ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル(0.58 g)から題記化合物(0.57 g, 67%)を油状物として得た。

IR (KBr): 2990, 2940, 1744, 1705, 1665, 1624, 1595, 1508 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.84 (6H, s), 1.85-2.05 (4H, m), 3.40 (3H, s), 3.47 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.04-4.11 (2H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J=8.4$ Hz, 1.8 Hz), 7.95 (1H, d, $J=1.4$ Hz).

【0149】参考例76

2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル
参考例52と同様の方法により、参考例45で得られた2-(2,4-ジオキソ-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル(0.64 g)から題記化合物(0.30 g, 33%)を油状物として得た。

IR (KBr): 2984, 2942, 1742, 1717, 1674, 1615, 1530 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.85 (6H, s), 1.86-2.05 (4H, m), 3.50 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 4.12-4.19 (2H, m), 4.21 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.51 (1H, dd, $J=9.2$ Hz, 2.6 Hz), 9.02 (1H, d, $J=2.6$ Hz).

【0150】参考例77

2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル
参考例52と同様の方法により、参考例46で得られた2-(2,4-ジオキソ-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル(0.59 g)から題記化合物(0.58 g, 68%)。

IR (KBr): 2986, 2940, 1742, 1709, 1667, 1624, 1505 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.84 (6H, s), 1.85-2.07 (4H, m), 3.48 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.05-4.12 (2H, m), 4.20 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J=4.0$ Hz, 9.2 Hz), 7.40 (1H, ddd, $J=9.2$ Hz, 7.6 Hz, 3.0 Hz), 7.83 (1H, dd, $J=8.2$ Hz, 3.0 Hz).

【0151】参考例78

2-[1-(4-ブロモブチル)-7-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル
参考例52と同様の方法により、参考例47で得られた2-(7-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル(0.62 g)から題記化合物(0.50 g, 56%)。

IR (KBr): 2984, 2940, 1744, 1713, 1667, 1605 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.83 (6H, s), 1.85-2.06 (4H, m), 3.49 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.03-4.10 (2H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.17-7.23 (2H, m, ArH), 8.08 (2H, d, $J=8.2$ Hz).

【0152】参考例79

2-[1-(4-ブロモブチル)-6-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル
参考例52と同様の方法により、参考例48で得られた2-(6-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル(0.62 g)から題記化合物(0.62 g, 70%)を油状物として得た。

IR (KBr): 2984, 2940, 1742, 1711, 1667, 1609, 1591 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.83 (6H, s), 1.85-2.05 (4H, m), 3.48 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.08 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 4.19 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 2.6 Hz), 8.12 (1H, d, $J=2.6$ Hz).

【0153】参考例80

2-[1-(3-ブロモプロピル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル
参考例52と同様の方法により、参考例42で得られた2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イ

ル]イソ酪酸エチル(0.55 g, 2.0 mmol)から題記化合物(0.53 g, 67 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2982, 2940, 1742, 1709, 1663, 1609 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.85 (6H, s), 2.22-2.37 (2H, m), 3.52 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 4.16-4.27 (4H, m), 7.26-7.29 (2H, m, ArH), 7.64-7.73 (1H, m, ArH), 8.16 (1H, dd, $J=8.2$ Hz, 1.6 Hz).

【0154】参考例81

2-[1-(5-ブロモベンチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル

参考例52を合成したのと同様の方法により、参考例42で得られた2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル(0.55 g, 2.0 mmol)から題記化合物(0.63 g, 74 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2990, 2938, 2867, 1742, 1707, 1665, 1609 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.53-2.01 (6H, m), 1.85 (6H, s), 3.43 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 4.07 (2H, t, $J=8.6$ Hz), 4.19 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.12-7.27 (2H, m, ArH), 7.62-7.70 (1H, m, ArH), 8.16 (1H, dd, $J=7.9$ Hz, 1.7 Hz).

【0155】参考例82

2-[1-(6-ブロモヘキシル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル

参考例52と同様の方法により、参考例42で得られた2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル(0.55 g, 2.0 mmol)から題記化合物(0.66 g, 75 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2984, 2936, 2863, 1744, 1709, 1663, 1609 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.40-1.93 (8H, m), 1.84 (6H, s), 3.42 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.01-4.09 (2H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.12-7.27 (2H, m, ArH), 7.61-7.70 (1H, m, ArH), 8.15 (1H, dd, $J=7.8$ Hz, 1.6 Hz).

【0156】参考例83

1-(3-クロロプロピル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例49で得られた1-(3-クロロプロピル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(3.02 g)をアセトニトリル(80 ml)及び水(16 ml)の混合溶媒に溶かし、これに硝酸セリウム(IV)アンモニウム(9.23 g)を少量ずつ加えた。反応混合物を室温で21時間かきまぜた後、溶媒を減圧下に留去した。残留物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗、乾燥(Na_2SO_4)後、溶媒を減圧下に留去して題記化合物(1.42g, 71 %)を得た。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点183-184°Cの無色結晶を得た。

IR (Nujor): 1690, 1600 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.15-2.30 (2H, m), 3.70 (2H, t,

$J=6.2$ Hz), 4.29 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.29-7.38 (2H, m), 7.74 (1H, ddd, $J=9.0, 7.6, 1.4$ Hz), 8.23 (1H, dd, $J=7.8, 1.6$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$ として

計算値 (%): C, 55.36; H, 4.65; N, 11.74

実測値 (%): C, 55.18; H, 4.47; N, 11.70

【0157】参考例84

1-(4-クロロブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例83と同様の方法により、参考例50で得られた1-(4-クロロブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン (4.54g)から題記化合物(2.28 g, 74 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点127-128°Cの無色結晶を得た。

IR (Nujor): 1710, 1660, 1600 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90-2.00 (4H, m), 3.63 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 4.16 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 7.20-7.34 (2H, m), 7.73 (1H, ddd, $J=8.6, 7.0, 1.6$ Hz), 8.24 (1H, dd, $J=7.8, 1.6$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$ として

計算値 (%): C, 57.04; H, 5.19; N, 11.09

実測値 (%): C, 56.97; H, 5.03; N, 11.26

【0158】参考例85

1-(5-クロロペンチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例83と同様の方法により、参考例51で得られた1-(5-クロロペンチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(6.00g)から題記化合物(2.37 g, 57 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点162-163°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3170, 3039, 2954, 2864, 1704, 1695, 1610, 1500, 1484 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-1.68 (2H, m), 1.68-1.92 (4H, m), 3.57 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.12 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.21 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.28 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.71 (1H, ddd, $J=8.4, 6.6, 1.8$ Hz), 8.23 (1H, dd, $J=7.8, 1.8$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 58.15; H, 5.71; N, 10.43

実測値 (%): C, 57.93; H, 5.73; N, 10.39

【0159】参考例86

1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例83と同様の方法により、参考例52で得られた1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(8.83 g)から題記化合物(5.11 g, 81 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点152-153°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3176, 3043, 2842, 1704, 1683, 1608, 1482

cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.84-2.10 (4H, m), 3.50 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.16 (2H, t, J=7.4 Hz), 7.25 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.29 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.72 (1H, ddd, J=8.4, 7.2, 1.2 Hz), 8.24 (1H, dd, J=8.2, 1.6 Hz).

元素分析値: C₁₂H₁₃N₃O₂Br 0.2H₂Oとして

計算値 (%): C, 47.92; H, 4.49; N, 9.31

実測値 (%): C, 47.94; H, 4.43; N, 9.37

【0160】参考例87

1-(3-クロロプロピル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン

参考例83と同様の方法により、参考例53で得られた1-(3-クロロプロピル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン(1.72 g)から題記化合物(918 mg, 80 %)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点>300℃の無色結晶を得た。

IR (Nujol): 3150, 1710, 1695, 1670, 1590, 1485 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.28-2.34 (2H, m), 3.65 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.49 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 8.46 (1H, dd, J=8.0, 2.0 Hz), 8.70 (1H, dd, J=4.8, 2.2 Hz).

元素分析値: C₁₆H₁₆N₃O₂Clとして

計算値 (%): C, 50.12; H, 4.21; N, 17.53

実測値 (%): C, 50.62; H, 3.99; N, 17.38

【0161】参考例88

1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン

参考例83と同様の方法により、参考例54で得られた1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン(15.0 g)から題記化合物(6.10 g, 57 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点139-141℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 3043, 1704, 1699, 1600, 1587, 1488 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.80-2.08 (4H, m), 3.48 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.35 (2H, t, J=7.0 Hz), 7.19-7.26 (1H, m), 8.45 (1H, dd, J=7.8, 1.8 Hz), 8.69 (1H, dd, J=4.68, 1.8 Hz).

元素分析値: C₁₁H₁₂N₃O₂Brとして

計算値 (%): C, 44.32; H, 4.06; N, 14.09

実測値 (%): C, 44.44; H, 4.11; N, 14.03

【0162】参考例89

1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロプテリジン

参考例83と同様の方法により、参考例55で得られた1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロプテリジン(3.82 g)から題記化合物(1.70 g, 62 %)を合成した。酢酸エチル-エチル

ルエーテルから再結晶して融点154-155℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 3196, 3075, 2965, 1715, 1578, 1547, 1489 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.84-2.04 (4H, m), 3.48 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.34 (2H, t, J=7.0 Hz), 8.63 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.68 (1H, d, J=2.2 Hz), 9.06 (1H, bs).

元素分析値: C₁₆H₁₄N₄O₂Brとして

計算値 (%): C, 40.15; H, 3.71; N, 18.73

実測値 (%): C, 40.33; H, 3.73; N, 18.55

【0163】参考例90

1-(4-ブロモブチル)-7-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例83と同様の方法により、参考例56で得られた1-(4-ブロモブチル)-7-クロロ-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(6.32 g)から題記化合物(1.94 g, 42 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点180-182℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 3163, 3041, 2842, 1699, 1579, 1498 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.87-2.10 (4H, m), 3.51 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.12 (2H, t, J=7.4 Hz), 7.22-7.30 (2H, m), 8.16 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.71 (1H, bs).

元素分析値: C₁₂H₁₂N₂O₂BrClとして

計算値 (%): C, 43.47; H, 3.65; N, 8.45

実測値 (%): C, 43.67; H, 3.67; N, 8.48

【0164】参考例91

1-(4-ブロモブチル)-6-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例83と同様の方法により、参考例57で得られた1-(4-ブロモブチル)-6-クロロ-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(8.00 g)から題記化合物(3.39 g, 58 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点154-156℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 3055, 1699, 1683, 1610, 1583, 1488, 1471 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.82-2.10 (4H, m), 3.49 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.14 (2H, t, J=7.4 Hz), 7.20 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.67 (1H, dd, J=9.0, 2.6 Hz), 8.20 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.19 (1H, bs).

元素分析値: C₁₂H₁₂N₂O₂BrClとして

計算値 (%): C, 43.47; H, 3.65; N, 8.45

実測値 (%): C, 43.17; H, 3.52; N, 8.27

【0165】参考例92

1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例83と同様の方法により、参考例58で得られた1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(11.1 g)から題記化合物(4.14 g, 50 %)を合成した。酢酸エ

チル-エチルエーテルから再結晶して融点 202-203 °C の無色結晶を得た。

IR (KBr): 3047, 1720, 1699, 1623, 1594, 1538, 1478 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.88-2.16 (4H, m), 3.51 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 4.23 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 8.06-8.14 (2H, m), 8.42 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.81 (1H, bs). 元素分析値: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{Br}$ として

計算値 (%): C, 42.13; H, 3.54; N, 12.28

実測値 (%): C, 42.35; H, 3.67; N, 12.23

【0166】参考例93

1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン参考例83と同様の方法により、参考例59で得られた1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(16.0 g)から題記化合物(5.19 g, 44 %)を結晶として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.86-2.14 (4H, m), 3.51 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 4.21 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 7.40 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.56 (1H, dd, $J=9.6, 2.6$ Hz), 8.97 (1H, bs), 9.09 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

【0167】参考例94

1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン参考例83と同様の方法により、参考例60で得られた1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(2.53 g)から題記化合物(940 mg, 52 %)を結晶として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.82-2.12 (4H, m), 2.42 (3H, s), 3.49 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.14 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 7.14 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J=8.4, 2.2$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 8.86 (1H, bs).

【0168】参考例95

2,4-ジオキソ-3-(2-ヒドロキシエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

水素化ホウ素リチウム(1.12 g)をテトラヒドロフラン(100 ml)に溶かし、氷冷下かきまぜながら、参考例34で得られた2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸メチル(6.00 g)を少量ずつ加えた。反応混合物を室温で21時間かきまぜた後、1N 塩酸で酸性とした。析出した結晶をろ取し、水洗、メタノール続いてエチルエーテルで洗浄して題記化合物(4.41 g, 84 %)を得た。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点240-242°Cの無色結晶を得た。

IR (Nujol): 3370, 1710, 1660, 1610, 1600, 1510, 1485 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.87 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 4.29 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 7.10-7.24 (2H, m), 7.55 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 8.07 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 11.05 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 57.74; H, 4.94; N, 13.47

実測値 (%): C, 57.53; H, 5.20; N, 13.52

【0169】参考例96

2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)エチルベンゾエイト参考例95で得られた2,4-ジオキソ-3-(2-ヒドロキシエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(2.50 g)をピリジン(50.0 ml)に懸濁し、ベンゾイルクロリド(1.55 ml)を滴下した。反応混合物を室温で16時間かきまぜた後、溶媒を減圧下に留去し、1N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(Na_2SO_4)後、溶媒を減圧下に留去して題記化合物(3.27 g, 87 %)を得た。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点196-197°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3072, 1720, 1664, 1621, 1608, 1492 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.52-4.59 (2H, m), 4.61-4.69 (2H, m), 7.00 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.18-7.34 (3H, m), 7.41 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 7.59 (1H, t, $J=8.4$ Hz), 7.97 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 8.13 (1H, d, $J=8.0$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ として

計算値 (%): C, 65.80; H, 4.55; N, 9.03

実測値 (%): C, 65.26; H, 4.59; N, 9.43

【0170】参考例97

2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]エチルベンゾエイト参考例52と同様の方法により、参考例96で得られた2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)エチルベンゾエイト(3.27 g)から題記化合物(3.02 g, 65 %)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点101-102°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 2961, 1705, 1661, 1609, 1485 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.92-2.00 (4H, m), 3.40 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.14 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.51-4.66 (4H, m), 7.14-7.30 (2H, m), 7.34-7.45 (2H, m), 7.52 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.69 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.99 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.25 (1H, d, $J=8.0$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{Br}$ として

計算値 (%): C, 56.64; H, 4.75; N, 6.29

実測値 (%): C, 57.13; H, 4.68; N, 6.38

【0171】参考例98

2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸実施例47と同様の方法により、参考例34で得られた2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸メチル(3.50 g)から題記化合物(3.04 g, 93 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点282-284°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3500-2200, 1717, 1659, 1626, 1510, 1495 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.76 (2H, s), 7.11-7.24 (2H,

m), 7.56 (1H, t, J=7.2 Hz), 8.07 (1H, d, J=7.8 Hz), 11.13 (1H, bs).

元素分析値: $C_{10}H_8N_2O_4$ として

計算値 (%): C, 54.55; H, 3.66; N, 12.72

実測値 (%): C, 54.31; H, 3.60; N, 12.80

【0172】参考例99

2,4-ジオキソ-N-メチル-N-(2-フェネチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-アセトアミド

参考例98で得られた2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸(3.04 g)及びN-メチルフェネチルアミン(2.41 ml)をN,N-ジメチルホルムアミド(60.0 ml)に溶かし、シアノりん酸ジエチル(DEPC)(2.65 ml)、続いてトリエチルアミン(2.31 ml)を滴下した。反応混合物を室温で26時間かきまぜた後、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(Na_2SO_4)後、溶媒を減圧下に留去して題記化合物(2.06 g, 45%)を得た。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点210-212°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3198, 2932, 1723, 1667, 1493 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.90 (2H, t, J=7.0 Hz, major), 3.00, (3H, s, minor), 3.02 (3H, s, major), 3.05 (2H, t, J=7.6 Hz, minor), 3.64 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.82 (2H, s, minor), 4.87 (2H, s, major), 7.01 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.06-7.54 (8H, m), 7.90-8.02 (1H, m), 9.37 (1H, bs).

元素分析値: $C_{19}H_{19}N_3O_3$ として

計算値 (%): C, 67.64; H, 5.68; N, 12.45

実測値 (%): C, 67.34; H, 5.74; N, 12.47

【0173】参考例100

1-(4-ブロムブチル)-2,4-ジオキソ-N-メチル-N-(2-フェネチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-アセトアミド

参考例52と同様の方法により、参考例99で得られた2,4-ジオキソ-N-メチル-N-(2-フェネチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-アセトアミド(1.50 g)から題記化合物(1.55 g, 74%)を油状物として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.76-2.00 (4H, m), 2.76 (2H, t, J=8.0 Hz, major), 2.86, (3H, s, minor), 2.90 (3H, s, major), 2.93 (2H, t, J=7.6 Hz, minor), 3.39 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.44-3.58 (2H, m), 4.04-4.15 (2H, m), 4.75 (2H, s, minor), 4.79 (2H, s, major), 7.04-7.30 (7H, m), 7.60 (1H, t, J=8.0 Hz), 8.10-8.20 (1H, m).

【0174】参考例101

ジメチル 3-ニトロフタレート

3-ニトロフタル酸(25.5 g, 0.120 mol)と炭酸カリウム(40.1 g, 0.289 mol)のアセトン(500 ml)懸濁液に硫酸ジメチル(27.4 ml, 0.289 mmol)を滴下し、反応混合物を21時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し、残留物に水を加えて酢酸エ

チルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥($MgSO_4$)後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(5:1, v/v)で溶出して題記化合物(18.0 g, 63%)を得た。酢酸エチルから再結晶して融点66.0-67.0°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 2955, 1738, 1630, 1613, 1574, 1541 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3.96 (3H, s), 4.03 (3H, s), 7.69 (1H, t, J=8.2 Hz), 8.32-8.42 (2H, m).

元素分析値: $C_{10}H_9NO_6$ として

計算値 (%): C, 50.22; H, 3.79; N, 5.86.

実測値 (%): C, 50.25; H, 3.71; N, 5.94.

【0175】参考例102

ジメチル 3-アミノフタレート

参考例101で得られたジメチル 3-ニトロフタレート(18.0 g, 75.2 mmol)を濃塩酸(50.0 ml)、水(250 ml)、メタノール(25.0 ml)の混合物に溶かし、過剰量の亜鉛粉末を少量ずつ加えた。反応終了後、反応混合物をろ過し、ろ液を25%アンモニア水で塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥($MgSO_4$)後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(10:1, v/v)で溶出して題記化合物(13.1 g, 83%)を油状物として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3.85 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.20 (2H, bs), 6.78 (1H, dd, J=8.4, 1.2 Hz), 6.90 (1H, dd, J=7.4, 0.8 Hz), 7.24 (1H, d, J=8.0 Hz).

【0176】参考例103

4-ニトロイソフタル酸

1,3-ジメチル-4-ニトロベンゼン(10.0 g, 66.2 mmol)をピリジン(65.0 ml)と水(130 ml)の混合物に溶かし、過マンガン酸カリウム(62.7 g, 0.397 mol)を少量ずつ加え、室温で30分かき混ぜた。反応終了後、反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下に留去した。残留物に1N塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥($MgSO_4$)後、溶媒を減圧下に留去して題記化合物(12.4 g, 89%)を黄色結晶として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

【0177】参考例104

ジメチル 4-ニトロイソフタレート

参考例101と同様の方法により、参考例103で得られた4-ニトロイソフタル酸(19.8 g, 93.9 mmol)から題記化合物(17.0 g, 76%)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点84.0-86.0°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3443, 3118, 2957, 1732, 1539 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3.96 (3H, s), 4.00 (3H, s), 7.93 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.30 (1H, dd, J=8.4, 1.8 Hz), 8.45 (1H, d, J=1.8 Hz).

元素分析値: $C_{10}H_9NO_6$ として

計算値 (%): C, 50.22; H, 3.79; N, 5.86.

実測値 (%): C, 50.32; H, 3.71; N, 5.95.

【0178】参考例105

ジメチル 4-アミノイソフタレート

参考例104で得られたジメチル 4-ニトロイソフタレート (17.0 g, 71.2 mmol)、10% パラジウム-炭素 (5.0.3%含水) (7.12 g)、メタノール (100 ml) 及びTHF (100 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で20時間かき混ぜた。反応混合物をろ過し、ろ液から溶媒を減圧下に留去して題記化合物 (12.4 g, 83%) を得た。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点125-126℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 3461, 3355, 2953, 1694, 1620, 1590, 1563, 1501 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3.88 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.40 (2H, bs), 6.65 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J=8.8, 2.2$ Hz), 8.59 (1H, d, $J=1.8$ Hz).

元素分析値: $C_{10}H_{11}NO_4 \cdot 1.2H_2O$ として

計算値 (%): C, 52.04; H, 5.85; N, 6.07.

実測値 (%): C, 51.75; H, 5.47; N, 6.09.

【0179】参考例106

5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸

参考例103と同様の方法により、4-フルオロ-2-メチルニトロベンゼン (14.0 g, 90.2 mmol) から題記化合物 (5.12 g, 31%) を黄色結晶として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.36 (1H, ddd, $J=9.0, 6.2, 2.8$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J=7.6, 2.8$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J=8.8, 4.4$ Hz).

【0180】参考例107

メチル 5-フルオロ-2-ニトロベンゾエート

塩化チオニル (2.41 ml) をメタノール (30.0 ml) に氷冷下滴下し、同温度で30分かき混ぜた。参考例106で得られた5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸 (5.12g, 27.5 mmol) を反応混合物に氷冷下加え、15.5時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥 ($MgSO_4$) 後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 n -ヘキサン-酢酸エチル (10:1, v/v) で溶出して題記化合物 (4.69 g, 96%) を油状物として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3.95 (3H, s), 7.31 (1H, ddd, $J=8.8, 7.4, 1.4$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J=7.6, 3.0$ Hz), 8.03 (1H, dd, $J=8.8, 4.4$ Hz).

【0181】参考例108

ジエチル 3-メトキシカルボニル-4-ニトロフェニルマロネート

マロン酸ジエチル (8.04 ml, 52.9 mmol) の N,N -ジメチルホルムアミド (30.0ml) 溶液に $tert$ -ブトキシカリウ

ム (5.94 g, 52.9 mmol) を加え、これが完全に溶けてから参考例107で得られたメチル 5-フルオロ-2-ニトロベンゾエート (4.69 g, 26.5 mmol) を加えた。反応混合物を60℃で25時間かき混ぜた後、氷水に注ぎ、1N塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥 ($MgSO_4$) 後、溶媒を減圧下に留去して題記化合物を油状物として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

【0182】参考例109

3-カルボキシ-4-ニトロフェニル酢酸

参考例108で得られたジエチル 3-メトキシカルボニル-4-ニトロフェニルマロネート、濃塩酸 (10.0 ml) 及び酢酸 (40.0 ml) の混合物を17.5時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥 ($MgSO_4$) 後、溶媒を減圧下に留去して題記化合物を白色結晶として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

【0183】参考例110

メチル 3-メトキシカルボニル-4-ニトロフェニル酢酸

参考例101と同様の方法により、参考例109で得られた3-カルボキシ-4-ニトロフェニル酢酸から題記化合物 (4.49 g, 67%) を油状物として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3.93 (3H, s), 3.97 (3H, s), 3.97 (2H, s), 7.57 (1H, dd, $J=8.6, 2.2$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.91 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

【0184】参考例111

メチル 4-アミノ-3-メトキシカルボニルフェニルアセテート

参考例102と同様の方法により、参考例110で得られたメチル 3-メトキシカルボニル-4-ニトロフェニル酢酸 (9.11 g, 36.0 mmol) から題記化合物 (5.53 g, 69%) を油状物として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3.65 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.87 (2H, s), 6.64 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J=8.4, 2.2$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

【0185】参考例112

メチル 2-メチル-2-(3-メトキシカルボニル-4-ニトロフェニル)プロピオネート

水素化ナトリウム (60%油性) の N,N -ジメチルホルムアミドの懸濁液に参考例101で得られたメチル 4-アミノ-3-メトキシカルボニルフェニルアセテート (4.49 g, 17.7 mmol) を加え、室温で2時間かき混ぜた。これにヨードメタンを加え、さらに18.5時間かき混ぜた。溶媒を減圧下に留去し、残留物に1N塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥 ($MgSO_4$) 後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 n -ヘキサン-酢酸エチル (10:1, v/v) で溶出して題記化合物 (4.25 g, 96%) を油状物として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.63 (6H, s), 3.68 (3H, s), 3.9

4 (3H, s), 7.58 (1H, dd, J=8.4, 1.8 Hz), 7.67 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.4 Hz).

【0186】参考例113

メチル 2-メチル-2-(4-アミノ-3-メトキシカルボニルフェニル)プロピオネート

参考例105と同様の方法により、参考例112で得られたメチル 2-メチル-2-(3-メトキシカルボニル-4-ニトロフェニル)プロピオネート (6.39 g, 25.6 mmol) から題記化合物 (4.82 g, 75%) を合成した。n-ヘキサンから再結晶して融点58.0-60.0℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 3482, 3372, 2951, 1730, 1694, 1626, 1590, 1563, 1501 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55 (6H, s), 3.64 (3H, s), 3.87 (3H, s), 5.69 (2H, bs), 6.64 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.27 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 7.84 (1H, d, J=2.4 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ として

計算値 (%): C, 62.14; H, 6.82; N, 5.57.

実測値 (%): C, 62.08; H, 6.92; N, 5.60.

【0187】参考例114

メチル 2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-5-カルボキシレート

4-メトキシフェニル酢酸 (11.5 g, 69.4 mmol) をトルエン (200ml) に懸濁し、これにトリエチルアミン (11.6 ml, 85.2 mmol) 及びジフェニルりん酸アジド (17.9 ml, 85.2 mmol) を順次加えた。反応混合物を室温で1時間かき混ぜた後、3時間加熱還流した。これに参考例102で得られたジメチル 3-アミノフタレート (13.1 g, 62.4 mmol) を加えさらに20時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥 (MgSO_4) 後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (10:1, v/v) で溶出して題記化合物 (8.49 g, 40%) を白色結晶として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.77 (3H, s), 4.01 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.78-6.90 (3H, m), 7.09 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.60 (1H, d, J=8.2 Hz), 9.52 (1H, bs).

【0188】参考例115

メチル 2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボキシレート

参考例114と同様の方法により、参考例105で得られたジメチル 4-アミノイソフタレート (12.0 g, 57.4 mmol) から題記化合物 (11.2 g, 57%) を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点235-237℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 3663, 2928, 1734, 1715, 1671, 1624, 1607, 1512, 1489 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.77 (3H, s), 3.95 (3H, s), 5.2

1 (2H, s), 6.84 (2H, d, J=8.8Hz), 7.09 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.50 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.26 (1H, dd, J=8.6, 2.0 Hz), 8.84 (1H, d, J=1.4 Hz), 9.77 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$ として

計算値 (%): C, 63.52; H, 4.74; N, 8.23.

実測値 (%): C, 63.29; H, 4.61; N, 8.19.

【0189】参考例116

メチル 2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート

参考例114と同様の方法により、ジメチル アミノテレフタレート (6.29 g, 30.1 mmol) から題記化合物 (4.96 g, 48%) を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点254-256℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 3279, 3007, 2965, 1732, 1709, 1651, 1615, 1601, 1586, 1510 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.76 (3H, s), 3.98 (3H, s), 5.20 (2H, s), 6.84 (2H, d, J=8.8Hz), 7.53 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.76 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.21 (1H, d, J=8.4 Hz), 9.39 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$ として

計算値 (%): C, 63.52; H, 4.74; N, 8.23.

実測値 (%): C, 63.05; H, 4.65; N, 8.17.

【0190】参考例117

メチル 2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-アセテート

参考例114と同様の方法により、参考例111で得られたメチル 4-アミノ-3-メトキシカルボニルフェニルアセテート (5.56 g, 24.9 mmol) から題記化合物 (5.96 g, 68%) を白色結晶として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.66 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.79 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.88-6.90 (1H, m), 6.83 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.56 (1H, dd, J=8.4, 2.2 Hz), 8.05 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.35 (1H, bs).

【0191】参考例118

メチル 2-[2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-イル]-2-メチルプロピオネート

参考例114と同様の方法により、参考例113で得られたメチル 2-メチル-2-(4-アミノ-3-メトキシカルボニルフェニル)プロピオネート (4.70 g, 18.7 mmol) から題記化合物 (4.85 g, 61%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61 (6H, s), 3.65 (3H, s), 3.77 (3H, s), 5.19 (2H, s), 7.00 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.49 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.57 (1H, dd, J=8.6, 2.4 Hz), 8.13 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.28 (1H, bs).

【0192】参考例119

メチル 1-(4-ブロモベンチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキ

シベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-5-カルボキシレート

参考例52と同様の方法により、参考例114で得られたメチル 2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-5-カルボキシレート (4.73 g, 13.9 mmol) から題記化合物 (4.51 g, 68%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80-2.08 (4H, m), 3.47 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.77 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.16 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 5.16 (2H, s), 6.76-6.90 (3H, m), 7.20 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.45 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.68 (1H, t, $J=7.4$ Hz).

【0193】参考例120

メチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボキシレート

参考例52と同様の方法により、参考例115で得られたメチル 2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボキシレート (10.9 g, 32.0 mmol) から題記化合物 (12.4 g, 81%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.86-2.08 (4H, m), 3.48 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.18 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 5.21 (2H, s), 6.84 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.16-7.30 (1H, m), 7.50 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.31 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.91 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

【0194】参考例121

メチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート

参考例52と同様の方法により、参考例116で得られたメチル 2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート (4.96 g, 14.6 mmol) から題記化合物 (3.92 g, 56%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.87-2.08 (4H, m), 3.48 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.77 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.21 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 5.21 (2H, s), 6.84 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.50 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.82-7.90 (2H, m), 8.31 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

【0195】参考例122

メチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-アセテート

参考例52と同様の方法により、参考例117で得られたメチル 2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-アセテート (5.86 g, 16.5 mmol) から題記化合物 (6.61 g, 82%) を油状物として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

【0196】参考例123

メチル 2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-イル]-2-メチルプロピオネート

参考例52と同様の方法により、参考例118で得られたメチル 2-[2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-イル]-2-メチルプロピオネート (4.50 g, 11.8 mmol) から題記化合物 (4.77 g, 78%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62 (6H, s), 1.84-2.08 (4H, m), 3.41-3.52 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.14 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 5.21 (2H, s), 6.83 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.15 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.48 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J=8.8, 2.6$ Hz), 8.24 (1H, d, $J=2.6$ Hz).

【0197】参考例124

メチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-5-カルボキシレート

参考例83と同様の方法により、参考例119で得られたメチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-5-カルボキシレート (4.51 g, 9.47 mmol) から題記化合物 (1.83 g, 54%) を白色結晶として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.82-2.12 (4H, m), 3.49 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 3.98 (3H, s), 4.16 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 7.21 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.74 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 8.72 (1H, bs).

【0198】参考例125

メチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボキシレート

参考例83と同様の方法により、参考例120で得られたメチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボキシレート (12.4 g, 26.0 mmol) から題記化合物 (2.71 g, 29%) を白色結晶として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.85-2.12 (4H, m), 3.49 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 3.96 (3H, s), 4.18 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 7.24-7.32 (1H, m), 8.37 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.57 (1H, bs), 8.88 (1H, s).

【0199】参考例126

メチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート

参考例83と同様の方法により、参考例121で得られたメチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート (3.92 g, 8.23 mmol) から題記化合物 (1.78 g, 61%) を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点184-185°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3166, 3044, 1726, 1715, 1682, 1622, 1510 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.88-2.16 (4H, m), 3.50 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.00 (3H, s), 4.21 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 7.86-7.95 (2H, m), 8.30 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.45 (1H, bs). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{Br} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$: C, 45.94; H, 4.46; N, 7.65. Found: C, 45.89; H, 4.18; N, 7.71.

元素分析値: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{Br} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ として
計算値 (%): C, 45.94; H, 4.46; N, 7.65.
実測値 (%): C, 45.89; H, 4.18; N, 7.71.

【0200】参考例127

メチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-アセテート

参考例83と同様の方法により、参考例122で得られたメチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-アセテート (6.61 g, 13.6 mmol) から題記化合物 (3.16 g, 63%) を油状物として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

【0201】参考例128

メチル 2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-イル]-2-メチルプロピオネート

参考例52と同様の方法により、参考例123で得られたメチル 2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-イル]-2-メチルプロピオネート (4.77 g, 9.22 mmol) から題記化合物 (2.12 g, 58%) を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点164-165°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3165, 3044, 2841, 1726, 1686, 1620, 1584, 1507, 1474 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64 (6H, s), 1.84-2.08 (4H, m), 3.49 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 3.67 (3H, s), 4.13 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 7.21 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J=8.6, 2.6$ Hz), 8.21 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.32 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{Br}$ として
計算値 (%): C, 51.40; H, 5.33; N, 7.05.
実測値 (%): C, 51.16; H, 5.38; N, 6.85.

【0202】参考例129

エチル 6-アミノバレレート塩酸塩

参考例107と同様の方法により、5-アミノ吉草酸 (25.0 g, 0.216 mol) から題記化合物 (51.5 g, 86%) を合成した。エチルエーテルから再結晶して融点103-105°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3412, 2980, 1732, 1603, 1495, 1472 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.64-1.92 (4H, m), 2.37 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 2.94-3.16 (2H,

m), 4.13 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 8.30 (2H, bs).

元素分析値: $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Cl} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 45.82; H, 8.90; N, 7.67.

実測値 (%): C, 45.50; H, 8.52; N, 7.56.

【0203】参考例130

エチル 6-アミノヘキサノエート塩酸塩

参考例107と同様の方法により、6-アミノヘキサン酸 (10.0 g, 76.2 mmol) から題記化合物 (15.1 g, ほぼ100%) を白色結晶として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.38-1.58 (2H, m), 1.58-1.90 (4H, m), 2.32 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.90-3.12 (2H, m), 4.12 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 8.27 (2H, bs).

【0204】参考例131

エチル 8-アミノオクタノエート塩酸塩

参考例107と同様の方法により、8-アミノオクタン酸 (5.0 g, 31.4 mmol) から題記化合物 (7.21 g, ほぼ100%) を白色結晶として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

IR (KBr): 3374, 3300-2400, 2932, 1736, 1607 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.26-1.52 (6H, m), 1.61 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 1.72-1.84 (2H, m), 2.29 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.90-3.08 (2H, m), 4.12 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 8.29 (2H, bs).

【0205】参考例132

メチル 1-アミノ-1-シクロペンチルカルボキシレート塩酸塩

参考例107と同様の方法により、1-アミノ-1-シクロペンチルカルボン酸 (25.0 g, 0.216 mol) から題記化合物 (7.21 g, ほぼ100%) を合成した。エチルエーテルから再結晶して融点200-202°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3428, 2961, 1746, 1576, 1514 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70-2.16 (8H, m), 3.83 (3H, s), 8.96 (2H, bs).

元素分析値: $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ として

計算値 (%): C, 46.80; H, 7.85; N, 7.80.

実測値 (%): C, 46.74; H, 7.76; N, 8.05.

【0206】参考例133

メチル 1-アミノ-1-シクロヘキシルカルボキシレート塩酸塩

参考例107と同様の方法により、1-アミノ-1-シクロヘキシルカルボン酸 (15.1 g, 0.106 mol) から題記化合物 (21.8 g, ほぼ100%) を合成した。エチルエーテルから再結晶して融点199-201°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3466, 3320-2350, 1744, 1590, 1522 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30-1.50 (2H, m), 1.58-2.22 (8H, m), 3.82 (3H, s), 8.98 (2H, bs).

元素分析値: $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 48.71; H, 8.38; N, 7.10.

実測値(%) : C, 48.50; H, 8.10; N, 7.39.

【0207】参考例134

エチル 6-(2-アミノベンズアミド)ヘキサノエート
参考例9と同様の方法により、グリシンメチルエステル
塩酸塩の代わりにエチル 6-アミノヘキサノエート塩酸
塩(15.1 g, 77.2 mmol)を用いて、題記化合物(18.9
g, 97%)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.34-1.54 (2H, m), 1.55-1.74 (4H, m), 2.32 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.42 (2H, q, $J=6.2$ Hz), 4.13 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.49 (2H, bs), 6.12 (1H, bs), 6.60-6.71 (2H, m), 7.20 (1H, ddd, $J=8.4, 7.0, 1.4$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=8.0, 1.2$ Hz).

【0208】参考例135

エチル 8-(2-アミノベンズアミド)オクタノエート
参考例9と同様の方法により、グリシンメチルエステル
塩酸塩の代わりにエチル 8-アミノオクタノエート塩酸
塩(7.00 g, 31.1 mmol)を用いて、題記化合物(9.82
g, ほぼ100%)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.32-1.44 (6H, m), 1.55-1.68 (4H, m), 2.29 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.40 (2H, q, $J=6.2$ Hz), 4.12 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.49 (2H, bs), 6.06 (1H, bs), 6.58-6.70 (2H, m), 7.20 (1H, ddd, $J=8.4, 7.0, 1.4$ Hz), 7.30 (1H, d, $J=8.2, 1.6$ Hz).

【0209】参考例136

メチル 1-(2-アミノベンズアミド)-1-シクロペンチルカル
ボキシレート

参考例9と同様の方法により、グリシンメチルエステル
塩酸塩の代わりにメチル 1-アミノ-1-シクロペンチルカル
ボキシレート塩酸塩(7.10g, 39.5 mmol)を用いて、
題記化合物(3.05 g, 32%)を合成した。イソプロピル
エーテルから再結晶して融点108-109°Cの無色結晶を得
た。

IR (KBr): 3465, 3362, 2953, 1728, 1645, 1614, 1583, 1520 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.74-1.94 (4H, m), 1.94-2.12 (2H, m), 2.28-2.46 (2H, m), 3.74 (3H, s), 5.47 (2H, bs), 6.40 (1H, bs), 6.60-6.70 (2H, m), 7.21 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.35 (1H, d, $J=7.4$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ として

計算値(%) : C, 64.11; H, 6.92; N, 10.68.

実測値(%) : C, 64.19; H, 6.77; N, 10.70.

【0210】参考例137

メチル 1-(2-アミノベンズアミド)-1-シクロヘキシルカル
ボキシレート

参考例9と同様の方法により、グリシンメチルエステル
塩酸塩の代わりにメチル 1-アミノ-1-シクロヘキシルカル
ボキシレート塩酸塩(10.0 g, 51.6 mmol)を用い
て、題記化合物(5.88 g, 45%)を合成した。イソプロ

ピルエーテルから再結晶して融点123-124°Cの無色結晶
を得た。

IR (KBr): 3465, 3360, 2942, 2859, 1728, 1644, 1613, 1586 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28-2.20 (10H, m), 3.73 (3H, s), 5.42 (2H, bs), 6.19 (1H, bs), 6.62-6.72 (2H, m), 7.22 (1H, ddd, $J=8.8, 7.2, 1.6$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J=8.2, 1.4$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ として

計算値(%) : C, 65.20; H, 7.30; N, 10.14.

実測値(%) : C, 65.06; H, 7.19; N, 10.11.

【0211】参考例138

エチル 5-(2-アミノ-5-フルオロベンズアミド)バレレー
ト

参考例2と同様の方法により、4-メトキシベンジルアミ
ンの代わりにエチル 5-アミノバレレート塩酸塩(6.54
g, 25.2 mmol)を用いて、2-アミノ-5-フルオロ安息香
酸(3.00 g, 19.3 mmol)から題記化合物(4.91 g, 90
%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.56-1.80 (4H, m), 2.37 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.12 (2H, q, $J=5.6$ Hz), 4.28 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.29 (2H, bs), 6.26 (1H, bs), 6.64 (1H, dd, $J=9.2, 4.8$ Hz), 6.81 (1H, dt, $J=8.0, 2.6$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$ Hz).

【0212】参考例139

エチル 5-(2-アミノ-5-メトキシベンズアミド)バレレー
ト

参考例2と同様の方法により、4-メトキシベンジルアミ
ンの代わりにエチル 5-アミノバレレート塩酸塩を用い
て、2-アミノ-5-メトキシ安息香酸(2.50 g, 15.0 mmol)
から題記化合物(3.76 g, 85%)を油状物として得
た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.58-1.80 (4H, m), 2.37 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 3.42 (2H, dt, $J=6.2, 5.8$ Hz), 3.77 (3H, s), 4.14 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 6.35 (2H, bs), 6.66 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.72-6.84 (2H, m).

【0213】参考例140

エチル 5-(2-アミノ-5-ニトロベンズアミド)バレレー
ト
参考例2と同様の方法により、4-メトキシベンジルアミ
ンの代わりにエチル 5-アミノバレレート塩酸塩を用い
て、2-アミノ-5-ニトロ安息香酸(4.66 g, 25.6 mmol)
から題記化合物(5.39 g, 68%)を合成した。酢酸エチ
ル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点86.0-88.0
°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3328, 2936, 1717, 1615, 1591, 1539, 1505 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.58-1.84 (4H, m), 2.39 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 3.45 (2H, dt, J

=6.2 5.8 Hz), 4.17 (2H, q, J=7.4 Hz), 6.55(2H, b s), 6.58-6.70 (1H, m), 6.65 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.09 (1H, dd, J=9.2, 1.8 Hz), 8.40 (1H, d, J=2.6 Hz).

元素分析値: $C_{14}H_{19}N_3O_5$ として

計算値(%): C, 54.36; H, 6.19; N, 13.58.

実測値(%): C, 54.25; H, 6.32; N, 13.62.

【0214】参考例141

エチル 5-(2-アミノ-5-ヒドロキシベンズアミド)バレレート

参考例2と同様の方法により、4-メトキシベンジルアミンの代わりにエチル 5-アミノバレレート塩酸塩を用いて、2-アミノ-5-ヒドロキシ安息香酸(7.38 g, 48.2 mmol)から題記化合物(12.9 g, 96%)を油状物として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

【0215】参考例142

エチル 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-ヘキサノエート

参考例26と同様の方法(方法1)により、参考例134で得られたエチル 6-(2-アミノベンズアミド)ヘキサノエート(18.9 g, 67.8 mmol)から題記化合物(19.3 g, 93%)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点103-104°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3196, 3132, 2965, 2940, 1730, 1703, 1630, 1601, 1493 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.24 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.38-1.54 (2H, m), 1.60-1.84(4H, m), 2.32 (2H, t, J=7.6 Hz), 4.04-4.20 (4H, m), 7.09 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.24 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.63 (1H, t, J=8.8 Hz), 8.14 (1H, d, J=8.0 Hz).

元素分析値: $C_{16}H_{20}N_2O_4$ として

計算値(%): C, 63.14; H, 6.62; N, 9.20.

実測値(%): C, 63.15; H, 6.54; N, 9.28.

【0216】参考例143

エチル 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-オクタノエート

参考例26と同様の方法(方法1)により、参考例135で得られたエチル 8-(2-アミノベンズアミド)オクタノエート(9.82 g, 32.0 mmol)から題記化合物(8.14 g, 77%)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点88-89°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3196, 2930, 1728, 1634, 1601, 1497 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.25 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.30-1.50 (6H, m), 1.58-1.80(4H, m), 2.28 (2H, t, J=7.6 Hz), 4.06 (2H, t, J=5.4 Hz), 4.12 (2H, q, J=7.4 Hz), 7.09 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.23 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.62 (1H, t, J=8.4 Hz), 8.14 (1H, d, J=7.8 Hz).

元素分析値: $C_{18}H_{24}N_2O_4$ として

計算値(%): C, 65.04; H, 7.28; N, 8.43.

実測値(%): C, 65.00; H, 7.14; N, 8.55.

【0217】参考例144

メチル 1-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)-1-シクロペンチルカルボキシレート

参考例26と同様の方法(方法2)により、参考例136で得られたメチル 1-(2-アミノベンズアミド)-1-シクロペンチルカルボキシレート(3.05 g, 11.6 mmol)から題記化合物(1.94 g, 58%)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点164-165°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 2949, 1719, 1671, 1618, 1609, 1493 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.68-2.06 (4H, m), 2.46-2.57 (4H, m), 3.71 (3H, s), 7.03 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.21 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.60 (1H, t, J=7.2 Hz), 8.06 (1H, d, J=7.0 Hz).

元素分析値: $C_{15}H_{16}N_2O_4$ として

計算値(%): C, 62.49; H, 5.59; N, 9.72.

実測値(%): C, 63.09; H, 5.55; N, 10.13.

【0218】参考例145

メチル 1-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)-1-シクロヘキシルカルボキシレート

参考例26と同様の方法(方法2)により、参考例137で得られたメチル 1-(2-アミノベンズアミド)-1-シクロヘキシルカルボキシレート(10.3 g, 37.1 mmol)から題記化合物(5.72 g, 51%)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点145-147°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 2938, 1746, 1717, 1667, 1620, 1609, 1510, 1493 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.50-1.88 (6H, m), 2.16-2.30 (2H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.72 (3H, s), 7.02 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.21 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.60 (1H, dd, J=8.4, 7.0, 1.4 Hz), 8.05 (1H, d, J=7.6 Hz), 9.55 (1H, bs).

元素分析値: $C_{16}H_{18}N_2O_4$ として

計算値(%): C, 63.56; H, 6.00; N, 9.27.

実測値(%): C, 63.27; H, 6.04; N, 9.18.

【0219】参考例146

エチル 2,4-ジオキソ-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレレート

参考例26と同様の方法(方法1)により、参考例138で得られたエチル 5-(2-アミノ-5-フルオロベンズアミド)バレレート(4.91 g, 17.4 mmol)から題記化合物(4.08 g, 76%)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点131-132°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3193, 1728, 1636, 1512, 1493 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.24 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.70-7.82 (4H, m), 2.38 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.10 (2H, t, J=

7.4 Hz), 4.12 (2H, q, J=6.8 Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.8, 4.0 Hz), 7.36 (1H, dt, J=7.6, 3.0 Hz), 7.80 (1H, dd, J=8.4, 3.0 Hz), 7.79 (1H, bs).

元素分析値: $C_{15}H_{17}N_2O_4F$ として

計算値(%): C, 58.44; H, 5.56; N, 9.09.

実測値(%): C, 58.36; H, 5.46; N, 9.26.

【0220】参考例147

エチル 2,4-ジオキソ-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレレート

参考例26と同様の方法(方法2)により、参考例139で得られたエチル 5-(2-アミノ-5-メトキシベンズアミド)バレレート(3.76 g, 12.8 mmol)から題記化合物(4.91 g, ほぼ100%)を白色結晶として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.14 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.58-1.74 (4H, m), 2.29 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.77 (3H, s), 3.96-4.08 (4H, m), 6.95 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.14 (1H, dd, J=8.8, 3.0 Hz), 7.45 (1H, d, J=2.6 Hz), 9.77 (1H, bs).

【0221】参考例148

エチル 2,4-ジオキソ-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレレート

参考例26と同様の方法(方法2)により、参考例140で得られたエチル 5-(2-アミノ-5-ニトロベンズアミド)バレレート(5.33 g, 17.2 mmol)から題記化合物(3.63 g, 63%)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点173-174°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3065, 2980, 2944, 1730, 1651, 1626, 1601, 1545, 1485 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.24 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.68-1.80 (4H, m), 2.38 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.11 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.11 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.20-7.28 (1H, m), 8.47 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 9.02 (1H, d, J=2.6 Hz), 9.96 (1H, bs).

元素分析値: $C_{15}H_{17}N_3O_6$ として

計算値(%): C, 53.73; H, 5.11; N, 12.53.

実測値(%): C, 53.64; H, 5.05; N, 12.62.

【0222】参考例149

エチル 2,4-ジオキソ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレレート

参考例26と同様の方法(方法2)により、参考例141で得られたエチル 5-(2-アミノ-5-ヒドロキシベンズアミド)バレレート(12.9 g, 46.0 mmol)から題記化合物(3.81 g, 28%)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点105-107°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3187, 2949, 1728, 1705, 1692, 1634, 1605, 1518 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$ +DMSO- d_6) δ : 1.26 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.58-1.70 (4H, m), 2.18-2.28 (2H, m), 3.78-3.98 (2H, m), 3.99 (2H, q, J=7.4 Hz), 6.90 (1H, d, J=8.8

Hz), 6.95-7.03 (1H, m), 7.38 (1H, s), 10.45 (1H, bs).

元素分析値: $C_{15}H_{15}N_2O_5$ として

計算値(%): C, 58.82; H, 5.92; N, 9.15.

実測値(%): C, 58.61; H, 5.81; N, 9.20.

【0223】参考例150

エチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-ヘキサノエート

参考例52と同様の方法により、参考例142で得られたエチル 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-ヘキサノエート(7.05 g, 23.2 mmol)から題記化合物(6.90 g, 68%)を油状物として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.24 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.34-1.52 (2H, m), 1.62-1.81 (4H, m), 1.86-2.08 (4H, m), 2.31 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.50 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.03-4.22 (6H, m), 7.18-7.31 (2H, m), 7.68 (1H, ddd, J=8.8, 7.2, 1.4 Hz), 8.24 (1H, dd, J=8.2, 1.6 Hz).

【0224】参考例151

エチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-オクタノエート

参考例52と同様の方法により、参考例143で得られたエチル 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-オクタノエート(6.00 g, 18.1 mmol)から題記化合物(8.72 g, ほぼ100%)を油状物として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.25 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.30-1.46 (6H, m), 1.54-1.76 (4H, m), 1.86-2.10 (4H, m), 2.28 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.38-3.54 (2H, m), 4.00-4.24 (6H, m), 7.16-7.30 (2H, m), 7.68 (1H, t, J=8.0 Hz), 8.23 (1H, dd, J=7.6, 1.2 Hz).

【0225】参考例152

メチル 1-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]-1-シクロペンチルカルボキシレート

参考例52と同様の方法により、参考例144で得られたエチル メチル 1-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)-1-シクロペンチルカルボキシレート(1.88 g, 6.52 mmol)から題記化合物(1.53 g, 55%)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点96-98°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 2949, 1744, 1709, 1663, 1495, 1481 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.74-2.08 (8H, m), 2.33-2.58 (4H, m), 3.48 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.70 (3H, s), 4.11 (2H, t, J=7.0 Hz), 7.12-7.30 (2H, m), 7.67 (1H, t, J=8.0 Hz), 8.16 (1H, d, J=8.2 Hz).

元素分析値: $C_{19}H_{23}N_2O_4Br$ として

計算値(%): C, 53.91; H, 5.48; N, 6.62.

実測値(%): C, 53.96; H, 5.34; N, 6.47.

【0226】参考例153

メチル 1-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]-1-シクロヘキシルカ

ルボキシレート

参考例52と同様の方法により、参考例145で得られたエチル メチル 1-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)-1-シクロヘキシルカルボキシレート (5.20 g, 17.2 mmol) から題記化合物 (8.52 g, ほぼ100%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30-2.24 (12H, m), 2.78-2.94 (2H, m), 3.40-3.52 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.04-4.16 (2H, m), 7.12-7.30 (2H, m), 7.65 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 8.13 (1H, d, $J=8.2$ Hz).

【0227】参考例154

1-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]-1-シクロヘキシルカルボン酸

参考例109と同様の方法により、参考例153で得られたメチル 1-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]-1-シクロヘキシルカルボキシレート (3.52 g, 8.05 mmol) から題記化合物 (2.35 g, 69%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-2.28 (12H, m), 2.82-3.00 (2H, m), 3.58 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 4.06-4.17 (2H, m), 7.12-7.30 (2H, m), 7.65 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.14 (1H, dd, $J=8.0, 1.4$ Hz).

【0228】参考例155

エチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレレート

参考例52と同様の方法により、参考例146で得られたエチル 2,4-ジオキソ-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレレート (3.98 g, 12.9 mmol) から題記化合物 (2.46 g, 43%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.66-1.78 (4H, m), 1.86-2.02 (4H, m), 2.36 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.49 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 4.04-4.20 (6H, m), 7.19 (1H, dd, $J=9.2, 4.2$ Hz), 7.41 (1H, dt, $J=7.2, 3.0$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J=8.2, 3.0$ Hz).

【0229】参考例156

エチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレレート

参考例52と同様の方法により、参考例147で得られたエチル 2,4-ジオキソ-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレレート (4.50 g, 14.0 mmol) から題記化合物 (3.14 g, 53%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.68-2.08 (8H, m), 2.32-2.42 (2H, m), 3.49 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 3.88 (3H, s), 4.05-4.20 (4H, m), 4.12 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.14 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J=9.2, 2.8$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=3.0$ Hz).

【0230】参考例157

エチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレレート

参考例52と同様の方法により、参考例148で得られたエチル 2,4-ジオキソ-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレレート (5.00 g, 14.9 mmol) から題記化合物 (4.10 g, 59%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.66-1.85 (4H, m), 1.90-2.08 (4H, m), 2.37 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 3.50 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 4.06-4.14 (2H, m), 4.12 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 4.22 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 7.34 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.52 (1H, dd, $J=9.2, 2.4$ Hz), 9.09 (1H, d, $J=2.6$ Hz).

【0231】参考例158

エチル 2,4-ジオキソ-6-(2-メトキシエトキシ)メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレレート

参考例149で得られたエチル 2,4-ジオキソ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレレート (3.50 g, 11.8 mmol) のジクロロメタン (35.0 ml) 懸濁液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.05 ml, 17.7 mmol) 及び2-メトキシエトキシメチルクロリド (2.02 ml, 17.7 mmol) を氷冷下滴下し、反応混合物を室温で18時間かき混ぜた。溶媒を減圧下に留去し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥 (MgSO_4) 後、溶媒を減圧下に留去して題記化合物 (3.68 g, 79%) を得た。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点105-107°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3075, 2911, 1744, 1709, 1661, 1634, 1510 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.72-1.80 (4H, m), 2.39 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.39 (3H, s), 3.55-3.61 (2H, m), 3.81-3.88 (2H, m), 4.10 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.12 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.30 (2H, s), 7.06 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J=8.8, 2.6$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 9.81 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$ として

計算値 (%): C, 57.86; H, 6.64; N, 7.10.

実測値 (%): C, 57.70; H, 6.52; N, 7.35.

【0232】参考例159

エチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-(2-メトキシエトキシ)メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレレート

参考例52と同様の方法により、参考例158で得られたエチル 2,4-ジオキソ-6-(2-メトキシエトキシ)メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレレート (6.00 g, 15.2 mmol) から題記化合物 (4.74 g, 59%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.68-1.80 (4H, m), 1.86-2.02 (4H, m), 2.36 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.38 (3H, s), 3.49 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.54-3.60 (2H, m), 3.80-3.87 (2H, m), 4.04-4.20 (4H, m), 4.12 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.04 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=3.0$ Hz).

【0233】参考例160

エチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレレート
 参考例159で得られたエチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-(2-メトキシエトキシ)メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレレート (4.74g, 8.95 mmol) のジクロロメタン (100 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1.38 ml, 17.9 mmol) を滴下し、反応混合物を16時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥 (MgSO₄) 後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (5:1, v/v) で溶出して題記化合物 (3.31 g, 84%) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.68-1.80 (4H, m), 1.86-2.04 (4H, m), 2.32-2.62 (2H, m), 3.48 (2H, t, J=5.6 Hz), 4.04-4.20 (4H, m), 4.12 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.02 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.28 (1H, dd, J=8.8, 3.0 Hz), 7.86 (1H, d, J=2.6 Hz).

【0234】参考例161

2-[2-(2-アミノベンズアミド)エトキシ]エタノール
 参考例1と同様の方法により、4-メトキシベンジルアミンの代わりに2-(2-アミノエトキシ)エタノール (1.44 mol, 73.6 mmol) を用いて、題記化合物 (13.8 g, ほぼ10%) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.56-3.70 (6H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 5.49 (2H, bs), 6.56 (1H, bs), 6.60-6.72 (2H, m), 7.21 (1H, ddd, J=8.4, 7.0, 1.4 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.0 Hz).

【0235】参考例162

2-[2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)エトキシ]エタノール

参考例26と同様の方法 (方法2) により、参考例161で得られた2-[2-(2-アミノベンズアミド)エトキシ]エタノール (13.8 g, 61.5 mmol) から題記化合物 (6.23 g, 41%) を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点149-151°Cの無色結晶を得た。
 IR (KBr): 3193, 2930, 2880, 1715, 1667, 1622, 1493 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.04 (1H, bs), 3.64-3.76 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=5.6 Hz), 4.34 (2H, t, J=5.6 Hz), 7.11 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.20 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.59 (1H, ddd, J=8.8, 7.4, 1.4 Hz), 8.08 (1H, dd, J=8.2, 1.2 Hz), 10.05 (1H, bs).
 元素分析値: C₁₂H₁₄N₂O₄ · 0.2H₂Oとして
 計算値 (%): C, 56.78; H, 5.72; N, 11.04.

実測値 (%): C, 56.81; H, 5.64; N, 11.07.

【0236】参考例163

2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)エトキシ酢酸

参考例162で得られた2-[2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)エトキシ]エタノール (6.23 g, 24.9 mmol) のアセトン (300 ml) 溶液に、ジョーンズ試薬を滴下し、反応混合物を室温で5時間かき混ぜた。過剰のジョーンズ試薬を2-プロパノールで分解し、溶媒を減圧下に留去し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥 (MgSO₄) 後、溶媒を減圧下に留去して題記化合物 (5.05 g, 77%) を白色結晶として得た。本品はこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

【0237】参考例164

エチル 2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)エトキシアセテート

参考例107と同様の方法により、参考例163で得られた2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)エトキシ酢酸 (5.05 g, 19.1 mmol) から題記化合物 (2.91 g, 52%) を合成した。エチルエーテルから再結晶して融点115-116°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3204, 2982, 1717, 1667, 1622, 1494 cm⁻¹.
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.23 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.94 (2H, t, J=5.6 Hz), 4.16 (2H, s), 4.16 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.38 (2H, t, J=5.6 Hz), 7.11 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.22 (1H, ddd, J=8.0, 7.0, 1.0 Hz), 7.61 (1H, ddd, J=8.4, 7.0, 1.4 Hz), 8.11 (1H, dd, J=8.0, 1.6 Hz), 10.06 (1H, bs).

元素分析値: C₁₄H₁₆N₂O₆として

計算値 (%): C, 57.53; H, 5.52; N, 9.58.

実測値 (%): C, 57.43; H, 5.39; N, 9.70.

【0238】参考例165

エチル 2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]エトキシアセテート

参考例52と同様の方法により、参考例164で得られたエチル 2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)エトキシアセテート (2.81 g, 9.61 mmol) から題記化合物 (1.71 g, 42%) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.23 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.75-2.10 (4H, m), 3.49 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.88 (2H, t, J=5.8 Hz), 4.10-4.28 (6H, m), 4.38 (2H, t, J=5.4 Hz), 7.18-7.32 (2H, m), 7.69 (1H, t, J=7.2 Hz), 8.24 (1H, d, J=6.8 Hz), 10.06 (1H, bs).

【0239】参考例166

2-(2-アミノ-6-フルオロベンズアミド)イソ酪酸エチル

参考例21と同様の方法により、2-アミノ-6-フルオロ安息香酸 (4.75 g, 30.0 mmol) から題記化合物 (7.78 g, 97%) を油状物として得た。

IR (KBr): 3472, 3355, 2986, 1732, 1645, 1626, 1588, 1518 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.62 (6H, s), 4.22 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.87 (2H, bs), 6.29-6.45 (2H, m, ArH), 7.09 (1H, dt, $J=6.6$ Hz, 8.2 Hz), 7.13 (1H, bs).

【0240】参考例167

2-(2-アミノ-4,5-ジフルオロベンズアミド)イソ酪酸エチル

参考例21と同様の方法により、2-アミノ-4,5-ジフルオロ安息香酸(5.35 g, 30.0 mmol)から題記化合物(7.49 g, 87 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 3463, 3360, 2986, 1725, 1651, 1597, 1574, 1532, 1510 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.64 (6H, s), 4.23 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.45 (1H, bs), 6.44 (1H, dd, $J=12.0$ Hz, 6.6 Hz), 6.48 (1H, bs), 7.18 (1H, dd, $J=10.8$ Hz, 8.6 Hz).

【0241】参考例168

2-(2-アミノ-3-メトキシベンズアミド)イソ酪酸エチル

参考例21と同様の方法により、2-アミノ-3-メトキシ安息香酸(5.12 g, 30.0 mmol)から題記化合物(7.63 g, 91 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 3490, 3360, 2984, 2938, 1732, 1642, 1520 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.64 (6H, s), 3.86 (3H, s), 4.23 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.74 (2H, bs), 6.60 (1H, bs), 6.60 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 6.81 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 6.99 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

【0242】参考例169

2-(3-アミノ-2-ナフタレンカルボキサミド)イソ酪酸エチル

参考例21と同様の方法により、3-アミノ-2-ナフタレンカルボン酸(80 %, 4.68 g, 20.0 mmol)から題記化合物(4.11 g, 68 %)を結晶として得た。

IR (KBr): 3466, 3364, 3052, 2984, 2938, 1728, 1653, 1609, 1578, 1561, 1522 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.71 (6H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.16 (2H, bs), 6.83 (1H, bs), 6.98 (1H, s), 7.17-7.25 (1H, m), 7.35-7.43 (1H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.91 (1H, s).

【0243】参考例170

2-(2,4-ジオキソ-5-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル

参考例42と同様の方法(方法3)により、参考例166で得られた2-(2-アミノ-6-フルオロベンズアミド)イソ酪酸エチル(7.77 g, 29.0 mmol)から題記化合物(4.34 g, 51 %)を合成した。

融点 168-170 $^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr): 3206-2826, 1736, 1719, 1665, 1636, 1603,

1526 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.87 (6H, s), 4.20 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.81-6.93 (2H, m, ArH), 7.53 (1H, dt, $J=8.2$ Hz, 5.2 Hz), 10.21 (1H, br s).

元素分析値: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}$ として

計算値 (%): C, 57.14; H, 5.14; N, 9.52

実測値 (%): C, 56.91; H, 5.17; N, 9.51

【0244】参考例171

2-(2,4-ジオキソ-6,7-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル

参考例42と同様の方法(方法3)により、参考例167で得られた2-(2-アミノ-4,5-ジフルオロベンズアミド)イソ酪酸エチル(7.48 g, 26.1 mmol)から題記化合物(8.65 g, 約 100 %)を合成した。

融点 166-168 $^{\circ}\text{C}$ (エタノールから再結晶)。

IR (KBr): 3119, 3085, 3000, 2942, 2878, 1736, 1717, 1659, 1640, 1626, 1520, 1508 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.86 (6H, s), 4.20 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J=9.8$ Hz, 6.2 Hz), 7.86 (1H, dd, $J=9.6$ Hz, 8.2 Hz), 10.13 (1H, brs).

元素分析値: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_2$ として

計算値 (%): C, 53.85; H, 4.52; N, 8.97

実測値 (%): C, 53.89; H, 4.49; N, 8.97

【0245】参考例172

2-(2,4-ジオキソ-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル

参考例42と同様の方法(方法3)により、参考例168で得られた2-(2-アミノ-3-メトキシベンズアミド)イソ酪酸エチル(7.62 g, 27.2 mmol)から題記化合物(6.99 g, 84 %)を合成した。

融点 144-145 $^{\circ}\text{C}$ (エタノールから再結晶)。

IR (KBr): 3208, 2986, 2940, 1743, 1715, 1670, 1661, 1624, 1609, 1516 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.85 (6H, s), 3.96 (3H, s), 4.19 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.05-7.17 (2H, m, ArH), 7.62 (1H, dt, $J=7.4$ Hz, 1.6 Hz), 8.18 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ として

計算値 (%): C, 58.82; H, 5.92; N, 9.15

実測値 (%): C, 58.94; H, 5.64; N, 9.27

【0246】参考例173

2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[g]キナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル

参考例42と同様の方法(方法3)により、参考例169で得られた2-(3-アミノ-2-ナフタレンカルボキサミド)イソ酪酸エチル(4.10 g, 13.7 mmol)から題記化合物(1.90 g, 42 %)を合成した。

融点 194-197 $^{\circ}\text{C}$ (エタノールから再結晶)。

IR (KBr): 3235-2874, 1725, 1698, 1678, 1636, 1611, 1584, 1528 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.93 (6H, s), 4.23 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.38-7.61 (3H, m, ArH), 7.81 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.93 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.66 (1H, s), 9.56 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ として

計算値 (%): C, 66.25; H, 5.56; N, 8.58

実測値 (%): C, 65.98; H, 5.50; N, 8.42

【0247】参考例174

2-(6-アミノ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル

参考例45で得られた2-(2,4-ジオキソ-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル (1.61 g, 5.0 mmol) をエタノール (10 ml) とテトラヒドロフラン (15 ml) の混合溶媒に溶かし、10%パラジウム-炭素 (50% 含水, 0.50 g) の存在下に常温常圧で2時間接触還元反応に付した。触媒を濾別した後、濾液を濃縮することにより題記化合物 (0.79 g, 54%) を結晶として得た。

IR (KBr): 3434, 3358, 3243, 3042, 2940, 1715, 1656, 1636, 1520 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.85 (6H, s), 4.19 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.82 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J=8.5$ Hz, 2.5 Hz), 7.32 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.52 (1H, bs).

【0248】参考例175

2-[2,4-ジオキソ-6-(1-ピロリル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル

参考例174で得られた2-(6-アミノ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル (0.79 g, 2.71 mmol)、2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン (0.39 ml, 2.98 mmol) および酢酸 (5.0 ml) の混合物を100℃で1時間かきまぜた。冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥 (MgSO_4) 後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) で溶出して題記化合物 (0.62 g, 67%) を無色結晶として得た。

融点 194-195 °C.

IR (KBr): 3210-2876, 1732, 1713, 1663, 1634, 1522 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.90 (6H, s), 4.21 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.38 (2H, t, $J=2.2$ Hz), 7.10 (2H, t, $J=2.2$ Hz), 7.11 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 2.6 Hz), 8.06 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 10.01 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ として

計算値 (%): C, 63.33; H, 5.61; N, 12.31

実測値 (%): C, 63.19; H, 5.61; N, 12.11

【0249】参考例176

2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸

参考例42により得られた2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル (1.31 g, 5.0 mmol)、6規定塩酸 (10.0 ml) および酢酸 (5.0 ml) の混合物を30分加熱還流した。冷後、水で希釈し、析出した結晶を濾取し、水で洗浄することによって題記化合物 (1.00 g, 81%) を無色結晶として得た。

融点 227-230 °C.

IR (KBr): 3275, 2992, 2940, 1748, 1725, 1707, 1656, 1622, 1609 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.70 (6H, s), 7.13-7.23 (2H, m, ArH), 7.61-7.69 (1H, m, ArH), 7.88 (1H, dd, $J=7.8$ Hz, 1.2 Hz), 11.35 (1H, s).

元素分析値: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ として

計算値 (%): C, 58.06; H, 4.87; N, 11.28

実測値 (%): C, 58.14; H, 4.80; N, 11.25

【0250】参考例177

2-(2,4-ジオキソ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸参考例176と同様の方法により、参考例44で得られた2-(2,4-ジオキソ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル (2.90 g, 10.0 mmol) から題記化合物 (2.19 g, 84%) を合成した。

融点 268-271 °C.

IR (KBr): 3059, 2994, 2948, 1713, 1671, 1628, 1613, 1518 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.70 (6H, s), 2.33 (3H, s), 7.06 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J=8.4$ Hz, 2.0 Hz), 7.67 (1H, s, ArH), 11.25 (1H, s).

元素分析値: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ として

計算値 (%): C, 59.54; H, 5.38; N, 10.68

実測値 (%): C, 59.37; H, 5.34; N, 10.63

【0251】参考例178

2-(2,4-ジオキソ-5-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸

参考例176と同様の方法により、参考例170で得られた2-(2,4-ジオキソ-5-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル (3.83 g, 13.0 mmol) から題記化合物 (3.21 g, 93%) を合成した。

融点 258-260 °C.

IR (KBr): 3069, 3020, 2948, 2905, 2822, 1717, 1671, 1634, 1603, 1528 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.68 (6H, s), 6.89-6.99 (2H, m, ArH), 7.62 (1H, dt, $J=8.2$ Hz, 5.4 Hz), 11.48 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}$ として

計算値 (%): C, 54.14; H, 4.16; N, 10.52

実測値 (%): C, 54.27; H, 4.21; N, 10.44

【0252】参考例179

2-(2,4-ジオキソ-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸

参考例176と同様の方法により、参考例46で得られた2-(2,4-ジオキソ-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル(8.83 g, 30.0 mmol)から題記化合物(5.48 g, 69%)を合成した。

融点 249-253 °C.

IR (KBr): 3198, 3090, 2992, 2936, 1721, 1701, 1671, 1630, 1510 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.71 (6H, s), 7.20 (1H, dd, $J=8.5$ Hz, 4.5 Hz), 7.53-7.63 (2H, m, ArH), 11.43 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}$ として

計算値 (%): C, 54.14; H, 4.16; N, 10.52

実測値 (%): C, 54.23; H, 4.25; N, 10.51

【0253】参考例180

2-(2,4-ジオキソ-6,7-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸

参考例176と同様の方法により、参考例171で得られた2-(2,4-ジオキソ-6,7-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル(6.87 g, 2.0 mmol)から題記化合物(3.29 g, 53%)を合成した。

融点 242-244 °C.

IR (KBr): 3073, 3009, 2948, 1732, 1717, 1665, 1638, 1624, 1518 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.69 (6H, s), 7.09 (1H, dd, $J=10.9$ Hz, 6.5 Hz), 7.85 (1H, dd, $J=10.3$ Hz, 8.5 Hz), 11.51 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_2$ として

計算値 (%): C, 50.71; H, 3.55; N, 9.86

実測値 (%): C, 50.84; H, 3.54; N, 9.68

【0254】参考例181

2-(2,4-ジオキソ-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸

参考例176と同様の方法により、参考例172で得られた2-(2,4-ジオキソ-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル(4.59 g, 15.0 mmol)から題記化合物(3.82 g, 92%)を合成した。

融点 255-258 °C.

IR (KBr): 3200-2569, 1713, 1665, 1624, 1607, 1518 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.70 (6H, s), 3.89 (3H, s), 7.13 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J=8.1$ Hz, 1.1 Hz), 7.45 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 10.73 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$ として

計算値 (%): C, 56.11; H, 5.07; N, 10.07

実測値 (%): C, 56.47; H, 5.05; N, 10.00

【0255】参考例182

2-(6-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナ

ゾリン-3-イル)イソ酪酸

参考例176と同様の方法により、参考例48で得られた2-(6-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル(7.90 g, 25.4 mmol)から題記化合物(6.43 g, 90%)を合成した。

融点 256-259 °C.

IR (KBr): 3193-2938, 1719, 1705, 1671, 1611, 1607, 1503 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.69 (6H, s), 7.17 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 2.6 Hz), 7.82 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 11.49 (1H, s).

元素分析値: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$ として

計算値 (%): C, 50.99; H, 3.92; N, 9.91

実測値 (%): C, 51.08; H, 3.93; N, 9.85

【0256】参考例183

2-(7-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸

参考例176と同様の方法により、参考例47で得られた2-(7-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル(4.66 g, 15.0 mmol)から題記化合物(3.55 g, 84%)を合成した。

融点 260-263 °C.

IR (KBr): 3088, 2988, 2946, 2882, 1717, 1698, 1663, 1617, 1605 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.69 (6H, s), 7.17-7.25 (2H, m, ArH), 7.88 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 11.46 (1H, s).

元素分析値: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$ として

計算値 (%): C, 50.99; H, 3.92; N, 9.91

実測値 (%): C, 51.03; H, 3.95; N, 9.94

【0257】参考例184

2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[g]キナゾリン-3-イル)イソ酪酸参考例176と同様の方法により、参考例173で得られた2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[g]キナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル(1.63 g, 5.00 mmol)から題記化合物(1.37 g, 92%)を合成した。

融点 273-276 °C.

IR (KBr): 3179-2826, 2668, 2571, 1717, 1710, 1665, 1638, 1588, 1532 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.74 (6H, s), 7.41-7.63 (3H, m, ArH), 7.90 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.61 (1H, s, ArH), 11.40 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ として

計算値 (%): C, 64.42; H, 4.73; N, 9.39

実測値 (%): C, 64.43; H, 4.56; N, 9.48

【0258】参考例185

2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェナシル

参考例176により得られた2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸(0.74 g, 3.0

mmol)、2-ブロモアセトフェノン(0.61 g, 3.0mmol) フッ化カリウム(0.38 g, 6.6 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(3.0 ml)の混合物を室温で15時間かきまぜた。反応混合物は水で希釈した後、エチルエーテルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下に留去することによって題記化合物(0.85 g, 77%)を無色結晶として得た。

IR (KBr): 3266, 3212, 3069, 2994, 2940, 1750, 1717, 1667, 1620, 1609 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.00 (6H, s), 5.36 (2H, s), 7.03 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.16-7.24 (1H, m, ArH), 7.27-7.47 (2H, m, ArH), 7.53-7.63 (2H, m, ArH), 7.84-7.88 (2H, m, ArH), 8.01-8.06 (1H, m, ArH), 9.87 (1H, bs).

【0259】参考例186

2-(2,4-ジオキソ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェナシル

参考例185と同様の方法により、参考例177で得られた2-(2,4-ジオキソ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸(1.84 g, 7.00 mmol)から題記化合物(1.91 g, 72%)を合成した。

融点 189-191 °C.

IR (KBr): 3280, 3208, 3065, 3031, 2992, 2940, 1750, 1717, 1667, 1628, 1599, 1518 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.99 (6H, s), 2.38 (3H, s), 5.35 (2H, s), 6.92 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.37-7.61 (4H, m, ArH), 7.83-7.88 (3H, m, ArH), 9.54 (1H, bs).

元素分析値: C₂₁H₂₀N₂O₅として

計算値(%): C, 66.31; H, 5.30; N, 7.36

実測値(%): C, 66.25; H, 5.24; N, 7.49

【0260】参考例187

2-(2,4-ジオキソ-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェナシル

参考例185と同様の方法により、参考例181で得られた2-(2,4-ジオキソ-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸(2.78 g, 10.0mmol)から題記化合物(3.99 g, ほぼ100%)を合成した。

融点 132-133 °C.

IR (KBr): 3210-2940, 1752, 1715, 1705, 1661, 1624, 1609, 1516 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.97 (6H, s), 3.95 (3H, s), 5.34 (2H, s), 7.04-7.17 (2H, m, ArH), 7.41-7.64 (4H, m, ArH), 7.87-7.92 (2H, m, ArH), 8.21 (1H, bs).

元素分析値: C₂₁H₂₀N₂O₆ 0.5AcOEtとして

計算値(%): C, 62.72; H, 5.49; N, 6.36

実測値(%): C, 62.76; H, 5.57; N, 6.43

【0261】参考例188

2-(2,4-ジオキソ-5-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェナシル

参考例185と同様の方法により、参考例178で得ら

れた2-(2,4-ジオキソ-5-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸(2.93 g, 11.0 mmol)から題記化合物(3.15 g, 75%)を合成した。

融点 179-180 °C.

IR (KBr): 3277, 3227, 3140, 3073, 3029, 2946, 1721, 1701, 1671, 1632, 1601, 1518 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.99 (6H, s), 5.37 (2H, s), 6.80-6.90 (2H, m, ArH), 7.40-7.61 (4H, m, ArH), 7.82-7.87 (2H, m, ArH), 10.04 (1H, bs).

元素分析値: C₂₀H₁₇N₂O₅Fとして

計算値(%): C, 62.50; H, 4.46; N, 7.29

実測値(%): C, 62.18; H, 4.42; N, 7.24

【0262】参考例189

2-(2,4-ジオキソ-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェナシル

参考例185と同様の方法により、参考例179で得られた2-(2,4-ジオキソ-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸(4.79 g, 18.0 mmol)から題記化合物(3.10 g, 45%)を合成した。

融点 192-193 °C (エタノールから再結晶)。

IR (KBr): 3202, 3085, 2998, 2940, 1721, 1705, 1667, 1510 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.00 (6H, s), 5.36 (2H, s), 7.01 (1H, dd, J=8.9 Hz, 4.1 Hz), 7.27-7.62 (4H, m, ArH), 7.70 (1H, dd, J=8.2 Hz, 2.8 Hz), 7.83-7.87 (2H, m, ArH).

元素分析値: C₂₀H₁₇N₂O₅Fとして

計算値(%): C, 62.50; H, 4.46; N, 7.29

実測値(%): C, 62.25; H, 4.47; N, 7.14

【0263】参考例190

2-(2,4-ジオキソ-6,7-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェナシル

参考例185と同様の方法により、参考例180で得られた2-(2,4-ジオキソ-6,7-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸(3.13 g, 11.0 mmol)から題記化合物(3.61 g, 82%)を合成した。

融点 174-176 °C (エタノールから再結晶)。

IR (KBr): 3121, 3088, 3004, 2949, 2876, 1748, 1717, 1701, 1663, 1640, 1628, 1518, 1505 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.99 (6H, s), 5.39 (2H, s), 6.85 (1H, dd, J=6.2 Hz, 9.6 Hz), 7.41-7.63 (3H, m, ArH), 7.77-7.89 (3H, m, ArH), 10.13 (1H, bs).

元素分析値: C₂₀H₁₆N₂O₅F₂として

計算値(%): C, 59.70; H, 4.01; N, 6.96

実測値(%): C, 59.55; H, 4.14; N, 6.96

【0264】参考例191

2-(6-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェナシル

参考例185と同様の方法により、参考例182で得られた2-(6-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ

キナゾリン-3-イル)イソ酪酸(2.83 g, 10.0 mmol)から題記化合物(3.12 g, 78 %)を合成した。

融点 197-199 °C.

IR (KBr): 3200, 3073, 3031, 2994, 2938, 1748, 1717, 1667, 1618, 1599 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.99 (6H, s), 5.36 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.40-7.63 (4H, m, ArH), 7.82-7.86 (2H, m, ArH), 7.98 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 9.95 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$ として

計算値 (%): C, 59.93; H, 4.28; N, 6.99

実測値 (%): C, 59.84; H, 4.27; N, 6.94

【0265】参考例192

2-(7-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェナシル

参考例185と同様の方法により、参考例183で得られた2-(7-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸(2.83 g, 10.0 mmol)から題記化合物(3.16 g, 79 %)を合成した。

融点 203-204 °C.

IR (KBr): 3258, 3210-2936, 1732, 1719, 1701, 1672, 1618, 1601 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.00 (6H, s), 5.40 (2H, s), 7.05 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J=1.9$ Hz, 8.5 Hz), 7.41-7.63 (3H, m, ArH), 7.85-7.89 (2H, m, ArH), 7.95 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$ として

計算値 (%): C, 59.93; H, 4.28; N, 6.99

実測値 (%): C, 59.96; H, 4.14; N, 7.02

【0266】参考例193

2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[g]キナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェナシル

参考例185と同様の方法により、参考例184で得られた2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[g]キナゾリン-3-イル)イソ酪酸(1.19 g, 4.00 mmol)から題記化合物(1.52 g, 91 %)を合成した。

融点 184-185 °C (エタノールから再結晶)。

IR (KBr): 3280, 3059, 2990, 2938, 1750, 1717, 1669, 1638 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.06 (6H, s), 5.38 (2H, s), 7.31-7.60 (6H, m, ArH), 7.75-7.93 (4H, m, ArH), 8.61 (1H, s, ArH), 9.65 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.5\text{EtOH}$ として

計算値 (%): C, 68.33; H, 5.28; N, 6.37

実測値 (%): C, 68.37; H, 4.97; N, 6.55

【0267】参考例194

2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル

参考例52と同様の方法により、参考例174で得られた2-(2,4-ジオキソ-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ

キナゾリン-3-イル)イソ酪酸エチル(0.61 g, 2.00 mmol)から題記化合物(0.55 g, 62 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2982, 2942, 1744, 1707, 1663, 1603 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.82 (6H, s), 1.88-2.00 (4H, m), 3.42-3.48 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.11-4.25 (4H, m), 7.17-7.20 (2H, m, ArH), 7.71-7.76 (1H, m, ArH).

【0268】参考例195

2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-(1-ピロリル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル

参考例52と同様の方法により、参考例175で得られた2-[2,4-ジオキソ-6-(1-ピロリル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル (0.41g, 1.20 mmol)から題記化合物(0.45 g, 79 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2984, 2940, 1740, 1707, 1663, 1516 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.86 (6H, s), 1.85-2.05 (4H, m), 3.46-3.52 (2H, m), 4.07-4.14 (2H, m), 4.20 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.38 (2H, t, $J=2.0$ Hz), 7.11 (2H, t, $J=2.0$ Hz), 7.24 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J=8.9$ Hz, 2.7 Hz), 8.16 (1H, d, $J=2.8$ Hz).

【0269】参考例196

2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸フェナシル

参考例52と同様の方法により、参考例185で得られた2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェナシル(0.85 g, 2.30 mmol)から題記化合物(0.55 g, 48 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2992, 2940, 1752, 1705, 1661, 1609 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.85-2.03 (4H, m), 1.97 (6H, s), 3.44-3.50 (2H, m), 4.08-4.15 (2H, m), 5.37 (2H, s), 7.15-7.28 (2H, m, ArH), 7.43-7.71 (4H, m, ArH), 7.89-7.93 (2H, m, ArH), 8.16 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, 1.4 Hz).

【0270】参考例197

2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸フェナシル

参考例52と同様の方法により、参考例186で得られた2-(2,4-ジオキソ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェナシル(1.71 g, 4.50 mmol)から題記化合物(1.33 g, 57 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2940, 1752, 1703, 1661, 1624, 1595, 1508 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.82-2.05 (4H, m), 1.96 (6H, s), 2.40 (3H, s), 3.46 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 4.05-4.13 (2H, m), 5.36 (2H, s), 7.07 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.42-7.63 (4H, m, ArH), 7.89-7.96 (4H, m, ArH).

【0271】参考例198

2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸フェナシル

参考例52と同様の方法により、参考例187で得られた2-(2,4-ジオキソ-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェナシル(3.17g, 8.00 mmol)から題記化合物(1.45 g, 34 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2992, 2942, 1752, 1703, 1659, 1601 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.88-2.00 (4H, m), 1.95 (6H, s), 3.42-3.48 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.20-4.27 (2H, m), 5.34 (2H, s), 7.18-7.20 (2H, m, ArH), 7.42-7.92 (6H, m, ArH).

【0272】参考例199

2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-5-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸フェナシル

参考例52と同様の方法により、参考例188で得られた2-(2,4-ジオキソ-5-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェナシル(2.69g, 7.00 mmol)から題記化合物(1.81 g, 50 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2992, 2942, 1752, 1709, 1671, 1618, 1597 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.83-2.04 (4H, m), 1.96 (6H, s), 3.47 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.06-4.14 (2H, m), 5.37 (2H, s), 6.88-7.00 (2H, m, ArH), 7.43-7.66 (4H, m, ArH), 7.89-7.93 (2H, m, ArH).

【0273】参考例200

2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸フェナシル

参考例52と同様の方法により、参考例189で得られた2-(2,4-ジオキソ-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェナシル(2.88g, 7.50 mmol)から題記化合物(1.72 g, 44 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2992, 2940, 1752, 1705, 1663, 1624, 1599, 1505 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.84-2.03 (4H, m), 1.96 (6H, s), 3.47 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.10 (2H, dt, $J=7.1$ Hz, 1.4 Hz), 5.37 (2H, s), 7.16 (1H, dd, $J=9.2$ Hz, 4.0 Hz), 7.35-7.64 (4H, m, ArH), 7.83 (1H, dd, $J=8.3$ Hz, 3.1 Hz), 7.89-7.93 (2H, m, ArH).

【0274】参考例201

2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6,7-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸フェナシル

参考例52と同様の方法により、参考例190で得られ

た2-(2,4-ジオキソ-6,7-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェナシル(3.22 g, 8.00 mmol)から題記化合物(1.95 g, 45 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2942, 1752, 1709, 1667, 1636, 1607, 1524 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.83-2.03 (4H, m), 1.95 (6H, s), 3.44-3.50 (2H, m), 4.01-4.08 (2H, m), 5.37 (2H, s), 7.00 (1H, dd, $J=11.2$ Hz, 6.0 Hz), 7.44-7.64 (3H, m, ArH), 7.88-8.00 (3H, m, ArH).

【0275】参考例202

2-[1-(4-ブロモブチル)-6-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸フェナシル

参考例52と同様の方法により、参考例191で得られた2-(6-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェナシル(2.81 g, 7.00 mmol)から題記化合物(2.09 g, 56 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2942, 1752, 1707, 1665, 1609 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.84-2.05 (4H, m), 1.96 (6H, s), 3.47 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.05-4.14 (2H, m), 5.36 (2H, s), 7.13 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.44-7.64 (4H, m, ArH), 7.89-7.93 (2H, m, ArH), 8.12 (1H, d, $J=2.6$ Hz).

【0276】参考例203

2-[1-(4-ブロモブチル)-7-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸フェナシル

参考例52と同様の方法により、参考例192で得られた2-(7-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェナシル(2.81 g, 7.00 mmol)から題記化合物(1.78 g, 48 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2940, 1752, 1709, 1667, 1605 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.84-2.05 (4H, m), 1.96 (6H, s), 3.48 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 4.04-4.14 (2H, m), 5.37 (2H, s), 7.18-7.24 (2H, m, ArH), 7.43-7.62 (3H, m, ArH), 7.89-7.93 (2H, m, ArH), 8.09 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

【0277】参考例204

2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[g]キナゾリン-3-イル]イソ酪酸フェナシル

参考例52と同様の方法により、参考例193で得られた2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[g]キナゾリン-3-イル)イソ酪酸フェナシル(1.25 g, 3.00 mmol)から題記化合物(0.93 g, 56 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2990, 2940, 1752, 1705, 1663, 1505 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.95-2.10 (10H, m), 3.51 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 4.17-4.25 (2H, m), 5.38 (2H, s), 7.42

-7.66 (6H, m, ArH), 7.85-7.98 (4H, m, ArH), 8.76 (1H, s, ArH).

【0278】参考例205

5-(3-エトキシカルボニルアミノ-2-チオフエンカルボキサミド)吉草酸エチル

3-エトキシカルボニルアミノ-2-チオフエンカルボン酸 (4.30 g, 20.0 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に氷冷下かきまぜながら塩化オキサリル (2.09 ml, 24.0 mmol) を滴下し、室温で1.5時間かきまぜた後濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、5-アミノ吉草酸エチル塩酸塩 (4.36 g, 24.0 mmol)、次いでトリエチルアミン (8.36 ml, 60.0 mmol) を氷冷下かきまぜながら少量づつ加えた。反応混合物を室温で1時間かきまぜ、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥 (MgSO₄) した後濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) で溶出して題記化合物 (7.04 g, ほぼ100%) を油状物として得た。

IR (KBr): 3360, 3280, 2980, 2938, 1732, 1624, 1574, 1537 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.30 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.58-1.80 (4H, m), 2.36 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.36-3.46 (2H, m), 4.15 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.21 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.82 (1H, bs), 7.29 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.93 (1H, d, J=5.4 Hz), 10.30 (1H, bs).

【0279】参考例206

2-(3-エトキシカルボニルアミノ-2-チオフエンカルボキサミド)イソ酪酸エチル

参考例21と同様の方法により、3-エトキシカルボニルアミノ-2-チオフエンカルボン酸 (6.46 g, 30.0 mmol) から題記化合物 (8.20 g, 83%) を油状物として得た。

IR (KBr): 3347, 3287, 2984, 2938, 1732, 1626, 1574, 1522 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.29 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.30 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.66 (6H, s), 4.21 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.25 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.27 (1H, bs), 7.30 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.93 (1H, d, J=5.6 Hz), 10.18 (1H, bs).

【0280】参考例207

5-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-3-イル)吉草酸エチル

参考例42と同様の方法 (方法3) により、参考例205で得られた5-(3-エトキシカルボニルアミノ-2-チオフエンカルボキサミド)吉草酸エチル (6.85 g, 20.0 mmol) から題記化合物 (4.36 g, 74%) を合成した。

融点 116-117 °C.

IR (KBr): 3250, 3204, 3098, 3085, 2978, 2955, 2874, 1717, 1636, 1578, 1543 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.69-1.

77 (4H, m), 2.35-2.42 (2H, m), 4.04-4.17 (4H, m), 6.94 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.70 (1H, d, J=5.2 Hz), 10.72 (1H, bs).

元素分析値: C₁₃H₁₆N₂O₄S として

計算値 (%): C, 52.69; H, 5.44; N, 9.45

実測値 (%): C, 52.69; H, 5.23; N, 9.46

【0281】参考例208

2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-3-イル)イソ酪酸エチル

参考例42と同様の方法 (方法3) により、参考例206で得られた2-(3-エトキシカルボニルアミノ-2-チオフエンカルボキサミド)イソ酪酸エチル (8.19 g, 24.9 mmol) から題記化合物 (2.30 g, 33%) を合成した。

融点 156-157 °C.

IR (KBr): 3280, 3225, 3110, 2988, 2938, 1713, 1651, 1582, 1537 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.86 (6H, s), 4.19 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.84 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.68 (1H, d, J=5.2 Hz), 10.31 (1H, bs).

元素分析値: C₁₂H₁₄N₂O₄S として

計算値 (%): C, 51.05; H, 5.00; N, 9.92

実測値 (%): C, 51.20; H, 4.92; N, 10.03

【0282】参考例209

5-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-3-イル]吉草酸エチル

参考例52と同様の方法により、参考例207で得られた5-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-3-イル)吉草酸エチル (2.07 g, 7.00 mmol) から題記化合物 (2.34 g, 78%) を油状物として得た。

IR (KBr): 3102, 2959, 2868, 1732, 1699, 1659, 1651, 1568 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.68-1.73 (4H, m), 1.92-1.96 (4H, m), 2.32-2.39 (2H, m), 3.48 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.04-4.17 (6H, m), 6.96 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.74 (1H, d, J=5.2 Hz).

【0283】参考例210

2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-3-イル]イソ酪酸エチル

参考例52と同様の方法により、参考例208で得られた2-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-3-イル)イソ酪酸エチル (0.85 g, 3.00 mmol) から題記化合物 (1.09 g, 87%) を油状物として得た。

IR (KBr): 3106, 2986, 2938, 2903, 2870, 1740, 1701, 1659, 1574 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.84 (6H, s), 1.89-1.97 (4H, m), 3.47 (2H, t, J=6.1 Hz), 4.01 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.19 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.93 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.71 (1H, d, J=5.4 Hz).

【0284】実施例1

2,4-ジオキソ-1-[3-(4-ジフェニルメトキシ-1-ピペリジニル)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例83で得られた1-(3-クロロプロピル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.00 g)、4-ジフェニルメトキシピペリジン(1.68 g)、トリエチルアミン(0.88 ml)、ヨウ化ナトリウム(691 mg)及びアセトニトリル(50 ml)の混合物を23時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(Na_2SO_4)後、溶媒を減圧下に留去して題記化合物(845 mg, 43 %)を得た。酢酸エチル-メタノールから再結晶して融点149-151°Cの無色結晶を得た。

IR (Nujol): 1690, 1680, 1605 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68-2.00 (6H, m), 2.04-2.20 (2H, m), 2.41 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.68-2.82 (2H, m), 3.38-3.53 (1H, m), 4.16 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 5.52 (1H, s), 7.18-7.42 (12H, m), 7.68 (1H, ddd, $J=8.6$, 7.2, 1.4 Hz), 8.20 (1H, dd, $J=8.0$, 1.6 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 72.78; H, 6.74; N, 8.78

実測値 (%): C, 72.87; H, 6.69; N, 8.86

【0285】実施例2

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシ-1-ピペリジニル)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

実施例1と同様の方法により、1-(4-クロロブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(化合物86)(1.00 g)から題記化合物(891 mg, 47 %)を合成した。

融点 131-133 °C (酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶)。

(方法4) 参考例86で得られた 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(4.00 g)、4-ジフェニルメトキシピペリジン(5.40 g)、トリエチルアミン(2.81 ml)及びN,N-ジメチルホルムアミド(80 ml)の混合物を室温で28時間かきまぜた。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗、乾燥(Na_2SO_4)後、溶媒を減圧下に留去して、題記化合物(5.98 g, 92 %)を得た。酢酸エチルから再結晶して融点131-133°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 2943, 1683, 1608, 1486 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-1.82 (6H, m), 1.82-2.02 (2H, m), 2.02-2.22 (2H, m), 2.39 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.70-2.84 (2H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 4.12 (2H, t, $J=8.2$ Hz), 5.53 (1H, s), 7.20-7.42 (12H, m), 7.70 (1H, ddd, $J=8.4$, 6.8, 1.6 Hz), 8.20 (1H, dd, $J=8.2$, 1.2 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 71.58; H, 7.05; N, 8.35

実測値 (%): C, 71.20; H, 6.58; N, 8.58

【0286】実施例3

2,4-ジオキソ-1-[5-(4-ジフェニルメトキシ-1-ピペリジニル)ペンチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

実施例1と同様の方法により、参考例85で得られた1-(5-クロロペンチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.77 g)から題記化合物(2.18 g, 66 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶することにより、融点173-174°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 1698, 1609, 1483 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38-2.00 (10H, m), 2.06-2.24 (2H, m), 2.34 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 2.68-2.82 (2H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 4.08 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 5.51 (1H, s), 7.16-7.38 (12H, m), 7.70 (1H, ddd, $J=8.4$, 7.0, 1.4 Hz), 8.21 (1H, dd, $J=7.4$, 1.4 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 74.02; H, 7.13; N, 8.35

実測値 (%): C, 73.81; H, 7.07; N, 8.17

【0287】実施例4

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメチル-1-ピペラジニル)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン塩酸塩

実施例1と同様の方法で、4-ジフェニルメトキシピペリジンの代わりに1-(4-ジフェニルメチル)ピペラジンをを用いて、参考例84で得られた1-(4-クロロブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.00 g)から題記化合物の遊離塩(860 mg, 46 %)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 1698, 1609, 1485, 1451 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58-1.80 (6H, m), 2.36-2.58 (8H, m), 4.11 (2H, t, $J=8.8$ Hz), 4.25 (1H, s), 7.23-7.46 (12H, m), 7.60 (1H, ddd, $J=8.8$, 7.4, 1.4 Hz), 8.19 (1H, dd, $J=7.8$, 1.6 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 73.76; H, 6.92; N, 11.87

実測値 (%): C, 73.61; H, 6.80; N, 11.75

本品 (660 mg)を4N 塩化水素の酢酸エチル溶液で再結晶することにより、題記化合物(599 mg, 79 %)を得た。

融点 161-163 °C (酢酸エチルから再結晶)。

IR (KBr): 3600-2740, 1697, 1683, 1608, 1486 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-2.10 (8H, m), 3.16-3.32 (2H, m), 3.38-3.68 (4H, m), 4.18 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 5.05 (1H, s), 7.15-7.50 (12H, m), 7.72 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.83 (2H, bs), 8.13 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 9.29 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.7\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 60.88; H, 6.59; N, 9.79

実測値 (%): C, 60.75; H, 6.40; N, 9.65

【0288】実施例5

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルヒドロキシメチルピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

実施例2と同様の方法(方法4)で、4-ジフェニルメト

キシビペリジンの代わりに4-ジフェニルヒドロキシメチルピペリジンをうい、参考例86で得られた1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロソキサゾリン(800 mg)から題記化合物(1.07 g, 83 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点187-189℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 2940, 1685, 1608, 1484 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46-1.86 (7H, m), 1.90-2.06 (3H, m), 2.39 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.34-2.54 (1H, m), 2.92-3.05 (2H, m), 4.10 (2H, t, $J=8.0$ Hz), 7.10-7.50 (12H, m), 7.65 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 8.19 (1H, d, $J=7.6$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 73.15; H, 6.96; N, 8.53

実測値 (%): C, 72.97; H, 6.79; N, 8.28

【0289】実施例6

2,4-ジオキソ-1-[3-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン 塩酸塩

実施例1と同様の方法により、参考例87で得られた1-(3-クロロプロピル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン(800 mg)から題記化合物の遊離塩基(110 mg, 7.0 %)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75-1.88 (2H, m), 1.89-2.12 (4H, m), 2.28-2.44 (2H, m), 2.58 (2H, t, $J=8.0$ Hz), 2.76-2.90 (2H, m), 3.44-3.58 (1H, m), 4.36 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 5.48 (1H, s), 7.14-7.38 (11H, m), 8.42 (1H, dd, $J=7.6, 1.8$ Hz), 8.64 (1H, dd, $J=4.8, 2.0$ Hz).

本品(130 mg)を4N 塩化水素の酢酸エチル溶液で再結晶して題記化合物(86 mg, 57 %)を無色結晶として得た。

融点 131-133 °C.

IR (KBr): 1705, 1601, 1489 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.94-2.10 (2H, m), 2.34-2.58 (4H, m), 3.00-3.22 (4H, m), 3.33-3.48 (2H, m), 3.82-3.90 (1H, m), 4.23 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 5.42 (1H, s), 7.20-7.40 (10H, m), 8.35-8.48 (2H, m), 8.67 (1H, dd, $J=4.8, 1.8$ Hz), 11.96 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 59.89; H, 6.10; N, 9.98

実測値 (%): C, 59.68; H, 5.95; N, 10.05

【0290】実施例7

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン 塩酸塩

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例88で得られた1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン(1.50 g)から題記化合物の遊離塩基(1.30 g, 53 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して、融点167-169℃の無色結

晶を得た。

IR (KBr): 1701, 1601, 1588, 1489, 1462 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-1.98 (8H, m), 2.08-2.24 (2H, m), 2.38 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.70-2.84 (2H, m), 3.45-3.52 (1H, m), 4.31 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 5.51 (1H, s), 7.18-7.40 (11H, m), 8.42 (1H, dd, $J=8.0, 2.2$ Hz), 8.66 (1H, dd, $J=4.8, 2.2$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 71.09; H, 6.71; N, 11.43

実測値 (%): C, 71.06; H, 6.64; N, 11.19

本品(500 mg)を4N 塩化水素の酢酸エチル溶液から再結晶して、題記化合物(413 mg, 72 %)を融点121-123℃の無色結晶として得た。

IR (KBr): 1695, 1602, 1490 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.76-2.14 (6H, m), 2.36-2.58 (2H, m), 2.96-3.20 (4H, m), 3.28-3.44 (2H, m), 3.84-3.92 (1H, m), 4.33 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 5.43 (1H, s), 7.18-7.44 (10H, m), 8.39-8.43 (2H, m), 8.64-8.72 (1H, m), 12.16 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$ として

計算値 (%): C, 62.48; H, 6.15; N, 10.05

実測値 (%): C, 62.29; H, 6.48; N, 10.48

【0291】実施例8

2,4-ジオキソ-8-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロプテリジン

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例89で得られた1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロプテリジン(1.36 g)から題記化合物(1.47 g, 67 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点157-159℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 2945, 1708, 1598, 1546, 1490 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-1.84 (4H, m), 1.84-2.02 (4H, m), 2.14-2.34 (2H, m), 2.41 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.74-2.88 (4H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 4.28 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 5.50 (1H, s), 7.18-7.38 (10H, m), 8.56 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.62 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 68.25; H, 6.50; N, 14.21

実測値 (%): C, 68.28; H, 6.41; N, 14.15

【0292】実施例9

7-クロロ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例90で得られた1-(4-ブロモブチル)-7-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.50 g)から題記化合物(1.51 g, 64 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点169-171℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 1699, 1607, 1580, 1495, 1456 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54-2.02 (8H, m), 2.05-2.24 (2H, m), 2.40 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 2.72-2.86 (2H, m),

3.38-3.54 (1H, m), 4.11 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.53 (1H, s), 7.18-7.42 (12H, m), 8.12 (1H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値: $C_{30}H_{32}N_3O_3Cl$ として

計算値 (%): C, 69.55; H, 6.23; N, 8.11

実測値 (%): C, 69.15; H, 6.23; N, 8.01

【0293】実施例10

6-クロロ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例91で得られた1-(4-ブロモブチル)-6-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.50 g)から題記化合物(2.02 g, 86 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点209-210°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 1699, 1611, 1582, 1491, 1468 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.56-1.86 (6H, m), 1.86-2.04 (2H, m), 2.04-2.25 (2H, m), 2.40 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.70-2.85 (2H, m), 3.40-3.54 (1H, m), 4.09 (2H, t, J=7.8 Hz), 5.53 (1H, s), 7.20-7.44 (11H, m), 7.63 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 8.15 (1H, d, J=2.6 Hz)

元素分析値: $C_{30}H_{32}N_3O_3Cl \cdot 0.4H_2O$ として

計算値 (%): C, 68.60; H, 6.29; N, 8.00

実測値 (%): C, 68.60; H, 6.22; N, 7.93

【0294】実施例11

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例92で得られた1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン (4.00 g)から題記化合物(4.91 g, 79 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点214-215°Cの黄色結晶を得た。

IR (KBr): 2947, 1695, 1627, 1594, 1538, 1455 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.60-2.00 (8H, m), 2.09-2.23 (2H, m), 2.41 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.74-2.88 (2H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 4.22 (2H, t, J=7.8 Hz), 5.52 (1H, s), 7.18-7.38 (10H, m), 8.02-8.33 (2H, m), 8.36 (1H, d, J=8.6 Hz).

元素分析値: $C_{30}H_{32}N_4O_5 \cdot 1.0H_2O$ として

計算値 (%): C, 65.92; H, 6.27; N, 10.25

実測値 (%): C, 65.68; H, 5.98; N, 10.21

【0295】実施例12

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例93で得られた1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(5.00 g)から題記化合物(6.96 g, 90 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点211-213°Cの黄色結晶を得た。

IR (KBr): 2943, 1706, 1614, 1529, 1494 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.56-2.04 (8H, m), 2.08-2.25 (2H, m), 2.41 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.73-2.86 (2H, m),

3.40-3.56 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=7.6 Hz), 5.53 (1H, s), 7.20-7.38 (10H, m), 7.60 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.51 (1H, dd, J=9.2, 2.6 Hz), 9.03 (1H, d, J=2.4 Hz).

元素分析値: $C_{30}H_{32}N_4O_5 \cdot 0.3H_2O$ として

計算値 (%): C, 67.48; H, 6.15; N, 10.49

実測値 (%): C, 67.34; H, 6.04; N, 10.31

【0296】実施例13

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例94で得られた1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(940 mg)から題記化合物(627 mg, 42 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点180-182°Cの黄色結晶を得た。

IR (KBr): 2943, 1699, 1627, 1612, 1587 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.54-1.84 (6H, m), 1.86-2.02 (2H, m), 2.08-2.25 (2H, m), 2.36-2.46 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.70-2.85 (2H, m), 3.40-3.54 (1H, m), 4.09 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.53 (1H, s), 7.20-7.40 (11H, m), 7.50 (1H, dd, J=8.4, 1.8 Hz), 7.99 (1H, s).

元素分析値: $C_{31}H_{35}N_3O_3 \cdot 0.8H_2O$ として

計算値 (%): C, 72.72; H, 7.20; N, 8.21

実測値 (%): C, 72.48; H, 6.83; N, 8.06

【0297】実施例14

2,4-ジオキソ-1-[3-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸メチル

実施例1と同様の方法により、参考例61で得られた2,4-ジオキソ-1-(3-クロロプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸メチル(2.00 g)から題記化合物(1.93 g, 55 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテル-n-ヘキサンから再結晶して融点109-110°Cの無色結晶を得た。

IR (Nujol): 1745, 1700, 1660, 1600, 1480 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.95-2.12 (2H, m), 2.30-2.58 (4H, m), 3.02-3.30 (6H, m), 3.75 (3H, s), 3.80-3.88 (1H, m), 4.26 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.84 (2H, s), 5.43 (1H, s), 7.16-7.48 (12H, m), 7.79 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.24 (1H, d, J=8.0 Hz).

元素分析値: $C_{32}H_{35}N_3O_5$ として

計算値 (%): C, 70.96; H, 6.51; N, 7.76

実測値 (%): C, 70.87; H, 6.31; N, 7.85

【0298】実施例15

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸メチル

実施例1と同様の方法により、参考例62で得られた1-(4-クロロブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸メチル(2.00 g)から題記化合物(3.06

g, 84 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点91-93℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 2949, 2810, 1756, 1710, 1668, 1610, 1486 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56-2.02 (8H, m), 2.06-2.23 (2H, m), 2.39 (2H, t, $J=9.0$ Hz), 2.70-2.84 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 4.85 (2H, s), 5.53 (1H, s), 7.20-7.40 (12H, m), 7.70 (1H, ddd, $J=8.6, 7.2, 1.4$ Hz), 8.24 (1H, d, $J=7.8, 1.4$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5$ として

計算値 (%): C, 71.33; H, 6.71; N, 7.50

実測値 (%): C, 70.98; H, 6.67; N, 7.56

【0299】実施例16

2,4-ジオキソ-1-[3-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-プロピオン酸エチル

実施例1と同様の方法により、参考例63で得られた1-(3-クロロプロピル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-プロピオン酸エチル (1.85 g)から題記化合物 (2.11 g, 68 %)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.65-2.00 (6H, m), 2.03-2.20 (2H, m), 2.41 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.71 (2H, t, $J=8.0$ Hz), 2.67-2.82 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 4.08-4.22 (4H, m), 4.40 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 5.53 (1H, s), 7.20-7.40 (12H, m), 7.65 (1H, ddd, $J=8.4, 7.4, 1.0$ Hz), 8.22 (1H, dd, $J=8.2, 1.4$ Hz).

【0300】実施例17

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-プロピオン酸エチル塩酸塩

実施例1と同様の方法により、参考例64で得られた1-(4-クロロブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-プロピオン酸エチル (2.50 g)から題記化合物の遊離塩 (2.86 g, 69 %)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.54-2.00 (8H, m), 2.02-2.20 (2H, m), 2.38 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 2.71 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.66-2.74 (2H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 4.06-4.20 (4H, m), 4.40 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 5.53 (1H, s), 7.18-7.40 (12H, m), 7.66 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 8.22 (1H, d, $J=8.2$ Hz).

本品 (1.03 g)に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液を加えて、濃縮後、題記化合物 (734 mg, 67 %)を無定形品として得た。

IR (KBr): 1732, 1703, 1658, 1609, 1485 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.96-2.20 (4H, m), 2.35-2.56 (2H, m), 2.70 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.94-3.22 (2H, m), 3.28-3.45 (2H, m), 3.82-3.90 (1H, m), 4.04-4.24 (4H, m), 4.38 (2H, t, $J=7.4$ Hz),

5.43 (1H, s), 7.18-7.44 (12H, m), 7.71 (1H, t, $J=6.6$ Hz), 8.23 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 12.09 (1H, b s).

元素分析値: $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 66.23; H, 6.92; N, 6.62

実測値 (%): C, 66.23; H, 7.06; N, 6.60

【0301】実施例18

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸エチル

実施例1と同様の方法により、参考例65で得られた1-(4-クロロブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸エチル (6.00 g)から題記化合物 (3.17 g, 36 %)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.56-2.45 (12H, m), 2.34-2.45 (4H, m), 2.70-2.83 (2H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 4.02-4.20 (6H, m), 5.53 (1H, s), 7.18-7.40 (12H, m), 7.66 (1H, ddd, $J=8.4, 7.6, 0.8$ Hz), 8.22 (1H, dd, $J=8.0, 1.2$ Hz).

【0302】実施例19

2,4-ジオキソ-1-[3-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)プロピル]-3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン塩酸塩

実施例1と同様の方法により、参考例66で得られた1-(3-クロロプロピル)-2,4-ジオキソ-3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン (1.00 g)から題記化合物の遊離塩 (920 mg, 48 %)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68-2.00 (6H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 2.41 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.69-2.82 (2H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 3.48 (3H, s), 4.19 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 5.53 (1H, s), 7.19-7.40 (12H, m), 7.65 (1H, ddd, $J=8.8, 7.0, 1.8$ Hz), 8.24 (1H, dd, $J=7.8, 1.6$ Hz).

本品 (920 mg)を4N 塩化水素の酢酸エチル溶液から結晶化して題記化合物 (568 mg, 58 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点127-128℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 1701, 1659, 1609, 1487, 1454, 1427 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.94-2.10 (2H, m), 2.34-2.56 (4H, m), 3.02-3.24 (4H, m), 3.32-3.46 (2H, m), 3.48 (3H, s), 3.82-3.90 (1H, m), 4.22-4.36 (2H, m), 5.42 (1H, s), 7.20-7.44 (12H, m), 7.74 (1H, t, $J=9.0$ Hz), 8.24 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 66.52; H, 6.77; N, 7.76

実測値 (%): C, 66.43; H, 6.76; N, 8.05

【0303】実施例20

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン塩酸塩

実施例1と同様の方法により、参考例67で得られた1-

(4-クロロブチル)-2,4-ジオキソ-3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.00 g)から題記化合物の遊離塩(1.13 g, 61 %)を得た。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点141-142°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 1702, 1660, 1610, 1486, 1453 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-1.86 (6H, m), 1.86-2.04 (2H, m), 2.12-2.30 (2H, m), 2.42 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.72-2.86 (2H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 3.48 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 5.52 (1H, m), 7.20-7.38 (12H, m), 7.66 (1H, ddd, $J=8.8, 7.4, 1.4$ Hz), 8.24 (1H, dd, $J=7.8, 1.8$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 73.19; H, 7.16; N, 8.29

実測値 (%): C, 73.29; H, 6.96; N, 8.16

本品(500 mg)に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、濃縮して題記化合物(443 mg, 83 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点233-235°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 1701, 1655, 1609, 1487 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79-1.93 (2H, m), 1.96-2.18 (4H, m), 2.36-2.56 (2H, m), 2.95-3.22 (4H, m), 3.30-3.46 (2H, m), 3.47 (3H, s), 3.84-3.92 (1H, m), 4.17 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 5.42 (1H, s), 7.20-7.42 (12H, m), 7.70 (1H, ddd, $J=8.4, 7.0, 1.4$ Hz), 8.25 (1H, dd, $J=8.0, 1.4$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 68.56; H, 6.87; N, 7.74

実測値 (%): C, 68.47; H, 6.74; N, 7.84

【0304】実施例21

3-(1,1-ジメチルエチル)-2,4-ジオキソ-1-[3-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン塩酸塩

実施例1と同様の方法により、参考例68で得られた1-(3-クロロプロピル)-3-(1,1-ジメチルエチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.50 g)から題記化合物の遊離塩(857 mg, 32 %)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-2.02 (15H, m), 2.08-2.24 (2H, m), 2.42 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.70-2.85 (2H, m), 3.39-3.55 (1H, m), 4.07 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 5.52 (1H, m), 7.10-7.40 (12H, m), 7.56 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=8.2$ Hz).

本品(857 mg)に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、濃縮して題記化合物(647 mg, 71 %)を無定形品として得た。

IR (KBr): 1705, 1663, 1607, 1480 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72 (9H, s), 2.06-2.12 (2H, m), 2.32-2.54 (4H, m), 2.88-3.20 (4H, m), 3.30-3.44 (2H, m), 3.82-3.90 (1H, m), 4.10-4.26 (2H, m), 5.42 (1H, s), 7.18-7.42 (12H, m), 7.58-7.70 (1H, m), 8.07 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 67.69; H, 7.33; N, 7.18

実測値 (%): C, 67.43; H, 7.27; N, 7.56

【0305】実施例22

3-(1,1-ジメチルエチル)-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン塩酸塩

実施例1と同様の方法により、参考例69で得られた1-(4-クロロブチル)-3-(1,1-ジメチルエチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.50 g)から題記化合物の遊離塩(953 mg, 36 %)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点113-114°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 1706, 1664, 1608, 1494, 1479, 1455 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54-2.00 (17H, m), 2.08-2.22 (2H, m), 2.39 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.70-2.85 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 4.04 (2H, t, $J=8.2$ Hz), 5.52 (1H, m), 7.10-7.40 (12H, m), 7.58 (1H, ddd, $J=8.6, 7.0, 1.6$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J=8.0, 1.6$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 74.91; H, 7.69; N, 7.71

実測値 (%): C, 74.92; H, 7.40; N, 7.81

本品(500 mg)に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、濃縮して題記化合物(382 mg, 72 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点229-231°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 1705, 1663, 1607, 1495, 1480 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64-1.86 (11H, m), 1.94-2.14 (4H, m), 2.36-2.57 (2H, m), 2.95-3.22 (4H, m), 3.28-3.44 (2H, m), 3.85-3.92 (1H, m), 4.07 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 5.44 (1H, s), 7.11 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.19 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.22-7.40 (10H, m), 7.62 (1H, d, $J=8.4, 6.8, 1.6$ Hz), 8.08 (1H, dd, $J=7.8, 1.6$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 68.50; H, 7.47; N, 7.05

実測値 (%): C, 68.50; H, 7.51; N, 7.03

【0306】実施例23

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-3-(3-ビリジニルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン塩酸塩

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例70で得られた1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(3-ビリジニルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.57 g)から題記化合物の遊離塩(1.35 g, 58 %)を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58-2.02 (8H, m), 2.10-2.28 (2H, m), 2.41 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.70-2.84 (2H, m), 3.40-3.55 (1H, m), 4.14 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 5.27 (2H, s), 5.52 (1H, m), 7.20-7.40 (13H, m), 7.67 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 7.85 (1H, dt, $J=8.0, 1.8$ Hz), 8.24 (1H, dd, $J=8.2, 1.6$ Hz), 8.50 (1H, dd, $J=4.8, 1.8$ Hz), 8.79 (1H, d, $J=1.6$ Hz).

本品(1.35 g)に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液を加え濃縮後、題記化合物(1.06g, 69 %)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3650-3150, 2933, 2850-2300, 1700, 1652, 1608, 1486 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72-2.60 (12H, m), 2.95-3.75 (5H, m), 4.10-4.26 (2H, m), 5.24 (1H, s), 7.20-7.44 (13H, m), 7.75 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 7.86-8.02 (1H, m), 8.21 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.60-8.78 (1H, m), 8.91-9.02 (2H, m), 11.82 (1H, bs), 12.08 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2.8\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 61.94; H, 6.58; N, 8.03

実測値 (%): C, 61.91; H, 6.73; N, 8.32

【0307】実施例24

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-3-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン塩酸塩

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例71で得られた1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.50 g)から題記化合物の遊離塩(500 mg, 22 %)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-2.00 (8H, m), 2.02-2.18 (2H, m), 2.38 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.69-2.84 (2H, m), 3.18-3.52 (1H, m), 4.17 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 5.52 (1H, m), 7.18-7.56 (17H, m), 7.72 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 8.26 (1H, dd, $J=8.0, 1.4$ Hz).

本品(500 mg)に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、濃縮後、題記化合物(303 mg, 57 %)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3397, 2938, 2656, 1707, 1663, 1609, 1481 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80-3.92 (12H, m), 4.10-4.32 (4H, m), 5.24 (1H, m), 7.10-7.62 (17H, m), 7.79 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 8.27 (1H, d, $J=6.6$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 69.38; H, 6.63; N, 6.74

実測値 (%): C, 69.47; H, 6.77; N, 6.54

【0308】実施例25

3-シクロヘキシル-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン塩酸塩

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例72で得られた1-(4-ブロモブチル)-3-シクロヘキシル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.50g)から題記化合物の遊離塩(580 mg, 26 %)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-2.00 (16H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.34-2.60 (4H, m), 2.70-2.82 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 4.10 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 4.80-5.00 (1H, m), 5.52 (1H, m), 7.18-7.40 (12H, m), 7.62 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 8.20 (1H, dd, $J=7.6, 1.0$ Hz).

本品(580 mg)に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、題記化合物(433 mg, 57 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点206-208°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3345, 2932, 1698, 1651, 1609, 1483 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-2.18 (19H, m), 2.33-2.59 (2H, m), 2.96-3.22 (2H, m), 3.30-3.42 (1H, m), 3.82-3.92 (1H, m), 4.12 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 4.82-5.00 (1H, m), 5.44 (1H, m), 7.13-7.40 (12H, m), 7.67 (1H, ddd, $J=8.6, 7.0, 1.6$ Hz), 8.22 (1H, dd, $J=7.8, 1.4$ Hz), 12.26 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 70.95; H, 7.41; N, 6.90

実測値 (%): C, 70.88; H, 7.67; N, 6.88

【0309】実施例26

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例52で得られた1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-3-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(600 mg)から題記化合物(850 mg, 98 %)を合成した。酢酸エチル-イソプロピルエーテル-n-ヘキサンから再結晶して融点99-100°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3650-3200, 2920, 1700, 1658, 1610, 1513, 1484 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54-2.00 (8H, m), 2.04-2.20 (2H, m), 2.37 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 2.68-2.84 (2H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.13 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 5.20 (2H, s), 5.52 (1H, s), 6.82 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.16-7.38 (12H, m), 7.49 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.65 (1H, t, $J=8.4$ Hz), 8.23 (1H, d, $J=8.0$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{38}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_4$ として

計算値 (%): C, 75.60; H, 6.84; N, 6.96

実測値 (%): C, 75.32; H, 6.81; N, 7.30

【0310】実施例27

2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシ)ビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル塩酸塩

参考例73で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル(0.90 g, 2.2 mmol)、4-ジフェニルメトキシビペリジノ(純度90 %, 0.79 g, 2.6 mmol)、炭酸カリウム(0.36 g, 2.6 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)の混合物を室温で15時間かきまぜた。反応混合物に氷水を加え、エチルエーテルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(MgSO_4)後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出し、題記化合物の遊離塩(1.24 g, 94 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 3028, 2943, 2869, 2810, 2779, 1743, 1708, 1664, 1608 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.52-1.98 (8H, m), 1.84 (6H, s), 2.05-2.16 (2H, m), 2.37 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 2.70-2.80 (2H, m), 3.39-3.51 (1H, m), 4.03-4.11 (2H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.53 (1H, s), 7.17-7.37 (12H, m, ArH), 7.60-7.68 (1H, m, ArH), 8.14 (1H, dd, $J=7.9$ Hz, 1.5 Hz).

本油状物 (1.16 g, 1.97 mmol) を酢酸エチル (10.0 ml) に溶解し、4N 塩化水素の酢酸エチル溶液 (1.0 ml) を加え濃縮した。残渣を五酸化リンの存在下 50°C で乾燥して題記化合物 (1.11 g, 88 %) を得た。

IR (KBr): 2983, 2937, 2482, 2391, 1735, 1706, 1662, 1608 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.12 (3H, dt, $J=7.2$ Hz, 1.1 Hz), 1.60-2.23 (8H, m), 1.71 (6H, s), 2.80-3.75 (7H, m), 4.00-4.12 (4H, m), 5.68 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 7.22-7.52 (12H, m, ArH), 7.74-7.81 (1H, m, ArH), 8.01 (1H, dt, $J=7.8$ Hz, 1.4 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 67.22; H, 7.05; N, 6.53

実測値 (%): C, 67.22; H, 7.00; N, 6.54.

同様の方法により以下の実施例28ないし実施例38の題記化合物を合成した。

【0311】実施例28

2-[1-(4-(4-ヒドロキシジフェニルメチルピペリジノ)ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチルエステル塩酸塩

参考例73で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチルから題記化合物 (0.50 g, 85 %) を無定形品として得た。

IR (KBr): 3350, 2983, 2941, 2648, 2500, 1735, 1710, 1664, 1608 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.12 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.40-1.90 (9H, m), 1.71 (6H, s), 2.75-3.52 (7H, m), 4.01-4.11 (4H, m), 7.13-7.34 (8H, m, ArH), 7.47-7.58 (4H, m, ArH), 7.73-7.81 (1H, m, ArH), 8.01 (1H, d, $J=1.6$ Hz, 7.8 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 67.22; H, 7.05; N, 6.53

実測値 (%): C, 67.21; H, 7.13; N, 6.31.

【0312】実施例29

2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメチルピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル二塩酸塩

参考例73で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチルから題記化合物 (0.42 g, 83 %) を無定形品として得た。

IR (KBr): 3420, 2987, 2941, 2400, 1735, 1708, 1660, 1608 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.12 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.60-1.88 (4H, m), 1.71 (6H, s), 2.80-3.80 (10H, m), 4.00-4.30 (3H, m), 4.06 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.26-8.00 (13H, m, ArH), 8.00 (1H, dd, $J=7.7$ Hz, 1.5 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 63.25; H, 6.82; N, 8.43

実測値 (%): C, 62.99; H, 7.06; N, 8.11.

【0313】実施例30

2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシ)ピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸メチル塩酸塩

参考例74で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸メチルから題記化合物の遊離塩 (1.76 g, 88%) を合成した。本品 (0.58 g) に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、濃縮後、題記化合物 (0.52 g, 83 %) を無定形品として得た。

IR (KBr): 3390, 3030, 2989, 2947, 2491, 1741, 1706, 1660, 1608 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.55-2.23 (8H, m), 1.71 (6H, s), 2.85-3.75 (7H, m), 3.59 (3H, d, $J=1.0$ Hz), 4.02-4.11 (2H, m), 5.68 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 7.21-7.43 (11H, m, ArH), 7.50 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.73-7.82 (1H, m, ArH), 7.98-8.03 (1H, m, ArH).

元素分析値: $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 66.81; H, 6.89; N, 6.68

実測値 (%): C, 66.63; H, 6.88; N, 6.56

【0314】実施例31

2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシ)ピペリジノ)ブチル]-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル

参考例75で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル (0.56 g) から題記化合物の遊離塩 (0.74 g, 92 %) を油状物として得た。

IR (KBr): 2980, 2942, 2867, 2809, 2772, 1744, 1705, 1663, 1624, 1593, 1510 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.50-2.00 (8H, m), 1.83 (6H, s), 2.05-2.15 (2H, m), 2.32-2.40 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.70-2.81 (2H, m), 3.39-3.51 (1H, m), 4.00-4.07 (2H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.53 (1H, s), 7.17-7.37 (11H, m, ArH), 7.44 (1H, dd, $J=8.4$ Hz, 2.2 Hz), 7.93 (1H, d, $J=1.8$ Hz).

本品を4N 塩化水素の酢酸エチル溶液 (0.7 ml) を加え、濃縮後、題記化合物 (0.65 g, 82 %) を無定形品として得た。

IR (KBr): 3403, 2980, 2936, 2487, 2398, 1740, 1701, 1661, 1624, 1595, 1508 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.12 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.53-2.22 (8H, m), 1.70 (6H, s), 2.37 (3H, s), 2.80-3.76 (7H, m), 4.00-4.11 (4H, m), 5.68 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 7.21-7.42 (11H, m, ArH), 7.56-7.62 (1H, m, ArH), 7.80 (1H, s).

元素分析値: $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 67.62; H, 7.21; N, 6.39

実測値 (%): C, 67.76; H, 7.37; N, 6.29

【0315】実施例32

2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル

参考例76で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル(0.29 g)から題記化合物の遊離塩(0.41 g, 99 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2942, 2868, 2813, 1744, 1717, 1674, 1615, 1530 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.57-2.00 (8H, m), 1.84 (6H, s), 2.05-2.20 (2H, m), 2.39 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 2.72-2.82 (2H, m), 3.41-3.53 (1H, m), 4.09-4.25 (4H, m), 5.53 (1H, s), 7.24-7.38 (10H, m, ArH), 7.53 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.48 (1H, d, $J=2.8$ Hz, 9.2 Hz), 9.01 (1H, d, $J=2.6$ Hz). 本品に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液(0.3 ml)を加え、濃縮後、題記化合物(0.28 g, 64 %)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3400, 2938, 2488, 2398, 1740, 1717, 1672, 1615, 1526 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.13 (3H, dt, $J=7.1$ Hz, 1.0 Hz), 1.55-2.23 (8H, m), 1.72 (6H, s), 2.82-3.85 (7H, m), 4.03-4.15 (4H, m), 5.68 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 7.21-7.43 (10H, m, ArH), 7.74 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.48-8.55 (1H, m, ArH), 8.68 (1H, dd, $J=2.6$ Hz, 1.4 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_7 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 62.83; H, 6.44; N, 8.14

実測値 (%): C, 62.64; H, 6.54; N, 7.98

【0316】実施例33

2-[1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-2,4-ジオキソ-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル塩酸塩

参考例77で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル(0.57 g)から、題記化合物の遊離塩(0.72 g, 88 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2942, 2867, 2811, 1744, 1709, 1667, 1507 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.50-1.95 (8H, m), 1.83 (6H, s), 2.05-2.17 (2H, m), 2.33-2.40 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.40-3.51 (1H,

m), 4.01-4.09 (2H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.53 (1H, s), 7.24-7.39 (12H, m, ArH), 7.81 (1H, dd, $J=8.1$ Hz, 2.5 Hz).

本品に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液(0.6 ml)を加え、濃縮後、題記化合物(0.64 g, 83 %)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3420, 2984, 2938, 2500, 1740, 1707, 1663, 1624, 1605, 1505 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.12 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.50-2.23 (8H, m), 1.71 (6H, s), 2.82-3.75 (7H, m), 4.01-4.11 (4H, m), 5.68 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 7.21-7.42 (10H, m, ArH), 7.53-7.74 (3H, m, ArH).

元素分析値: $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_5\text{F} \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 65.39; H, 6.71; N, 6.36

実測値 (%): C, 65.31; H, 6.54; N, 6.20

【0317】実施例34

2-[7-クロロ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル 塩酸塩

参考例78で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-7-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル(0.49 g)から、題記化合物の遊離塩(0.62 g, 89 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2990, 2942, 2867, 2811, 1748, 1713, 1669, 1605 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.50-2.00 (8H, m), 1.82 (6H, s), 2.05-2.19 (2H, m), 2.38 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 2.71-2.81 (2H, m), 3.40-3.51 (1H, m), 4.01-4.09 (2H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.53 (1H, s), 7.18 (1H, dd, $J=8.4$ Hz, 1.8 Hz), 7.21-7.37 (11H, m, ArH), 8.06 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

本品に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液(0.5 ml)を加え、濃縮後、題記化合物(0.54 g, 81 %)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3400, 2990, 2938, 2475, 2373, 1740, 1709, 1665, 1605 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.12 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.50-2.24 (8H, m), 1.70 (6H, s), 2.82-3.74 (7H, m), 4.00-4.10 (4H, m), 5.68 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 7.21-7.42 (11H, m, ArH), 7.62 (1H, s, ArH), 7.99 (1H, dd, $J=8.6$ Hz, 1.4 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_5\text{Cl} \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 63.81; H, 6.54; N, 6.20

実測値 (%): C, 64.05; H, 6.33; N, 6.15

【0318】実施例35

2-[6-クロロ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル塩酸塩

参考例79で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-6-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イ

ル]イソ酪酸エチル(0.61 g)から、題記化合物の遊離塩(0.85 g, 98 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 3029, 2942, 2868, 2811, 2774, 1744, 1709, 1667, 1609, 1591 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.50-1.98 (8H, m), 1.82 (6H, s), 2.03-2.18 (2H, m), 2.33-2.40 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 4.00-4.04 (2H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.53 (1H, s), 7.24-7.37 (11H, m, ArH), 7.58 (1H, dd, $J=9.0$ Hz, 2.4 Hz), 8.10 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

本品に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液(0.5 ml)を加え、濃縮後、題記化合物(0.73 g, 80 %)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3400, 2982, 2938, 2485, 2400, 1740, 1709, 1665, 1609 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.12 (3H, dt, $J=1.0$ Hz, 7.1 Hz), 1.52-2.22 (8H, m), 1.70 (6H, s), 2.80-3.73 (7H, m), 4.00-4.11 (4H, m), 5.68 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 7.20-7.43 (10H, m, ArH), 7.55 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J=8.9$ Hz, 2.5 Hz), 7.93 (1H, dd, $J=2.5$ Hz, 1.5 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_5\text{Cl}$ HCl 0.5 H_2O として

計算値 (%): C, 63.81; H, 6.54; N, 6.20

実測値 (%): C, 63.65; H, 6.60; N, 6.15

【0319】実施例36

2-[2,4-ジオキソ-1-[3-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル

参考例80で得られた2-[1-(3-ブロモプロピル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル(0.52 g, 1.31 mmol)から題記化合物の遊離塩(0.59 g, 77 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 3029, 2980, 2942, 2814, 2780, 1744, 1707, 1663, 1609 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.65-1.98 (6H, m), 1.84 (6H, s), 2.05-2.16 (2H, m), 2.36-2.42 (2H, m), 2.69-2.80 (2H, m), 3.39-3.51 (1H, m), 4.07-4.14 (2H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.53 (1H, s), 7.17-7.37 (12H, m, ArH), 7.58-7.67 (1H, m, ArH), 8.13 (1H, dd, $J=7.8$ Hz, 1.6 Hz).

本品に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液(0.5 ml)を加え、濃縮後、題記化合物(0.54 g, 85 %)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3411, 2984, 2938, 2473, 2409, 1740, 1705, 1663, 1609 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.12 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.71 (6H, s), 1.75-2.20 (6H, m), 2.80-3.72 (7H, m), 4.01-4.15 (4H, m), 5.66 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.21-7.43 (11H, m, ArH), 7.52-7.57 (1H, m, ArH), 7.75-7.82 (1H, m, ArH), 8.01 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5$ HCl 0.5 H_2O として

計算値 (%): C, 66.81; H, 6.89; N, 6.68

実測値 (%): C, 66.94; H, 6.74; N, 6.91

【0320】実施例37

2-[2,4-ジオキソ-1-[5-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ベンチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル

参考例81で得られた2-[1-(5-ブロモベンチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル(0.62 g, 1.46 mmol)から題記化合物の遊離塩(0.67 g, 75 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2980, 2940, 2865, 2809, 2770, 1744, 1707, 1665, 1609 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.37-1.96 (10H, m), 1.84 (6H, s), 2.05-2.17 (2H, m), 2.27-2.34 (2H, m), 2.69-2.78 (2H, m), 3.39-3.50 (1H, m), 3.99-4.07 (2H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.52 (1H, s), 7.11-7.37 (12H, m, ArH), 7.60-7.69 (1H, m, ArH), 8.15 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, 1.6 Hz).

本品に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液(0.5 ml)を加え、濃縮後、題記化合物(0.62 g, 86 %)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3400, 2938, 2508, 1740, 1705, 1661, 1609 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.12 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.71 (6H, s), 1.75-2.20 (6H, m), 2.80-3.72 (7H, m), 4.01-4.15 (4H, m), 5.66 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.21-7.43 (11H, m, ArH), 7.52-7.57 (1H, m, ArH), 7.75-7.82 (1H, m, ArH), 8.01 (1H, t, $J=7.8$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_5$ HCl 0.5 H_2O として

計算値 (%): C, 67.62; H, 7.21; N, 6.39

実測値 (%): C, 67.50; H, 7.25; N, 6.20

【0321】実施例38

2-[2,4-ジオキソ-1-[6-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ヘキシル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル

参考例82で得られた2-[1-(6-ブロモヘキシル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル(0.65 g, 1.48 mmol)から題記化合物の遊離塩(0.83 g, 90 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2938, 2859, 1744, 1707, 1667, 1609 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.30-1.96 (12H, m), 1.84 (6H, s), 2.05-2.17 (2H, m), 2.25-2.31 (2H, m), 2.68-2.79 (2H, m), 3.38-3.48 (1H, m), 4.03 (2H, t, $J=8.0$ Hz), 4.18 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.52 (1H, s), 7.11-7.35 (12H, m, ArH), 7.60-7.68 (1H, m, ArH), 8.14 (1H, dd, $J=7.9$ Hz, 1.7 Hz).

本品に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液(0.7 ml)を加え、濃縮後、題記化合物(0.79 g, 89 %)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3410, 2938, 2868, 2487, 2410, 1740, 1705, 1663, 1609 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.12 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.71 (6H, s), 1.28-2.21 (12H, m), 2.80-3.73 (7H, m), 4.00-4.11 (4H, m), 5.67 (1H, d, $J=10.2$ Hz), 7.20-7.49 (12H, m, ArH), 7.73-7.82 (1H, m, ArH), 8.00 (1H, d, $J=7.2$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 67.99; H, 7.36; N, 6.26

実測値 (%): C, 68.17; H, 7.15; N, 6.34

【0322】実施例39

7-アミノ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

実施例11で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(3.00 g)を濃塩酸(10.0 ml)、水(50.0 ml)、エタノール(50.0 ml)及びテトラヒドロフラン(50.0 ml)の混合物に溶かし、過剰量の亜鉛末を少量ずつ加えた。反応終了後、反応混合物をろ過し、ろ液を25%アンモニア水で塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(Na_2SO_4)後、溶媒を減圧下に留去して題記化合物(1.95 g, 69%)を得た。酢酸エチルから再結晶して、融点162-164°Cの黄色結晶を得た。

IR (KBr): 3348, 3215, 2945, 1683, 1606, 1484 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58-2.07 (8H, m), 2.07-2.24 (2H, m), 2.41 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.74-2.88 (2H, m), 3.40-3.54 (1H, m), 4.02 (2H, t, $J=8.8$ Hz), 4.37 (2H, bs), 5.53 (1H, s), 6.40-6.48 (2H, m), 7.20-7.42 (10H, m), 7.94 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 71.49; H, 6.92; N, 11.12

実測値 (%): C, 71.32; H, 6.77; N, 11.16

【0323】実施例40

6-アミノ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

実施例39と同様の方法により、実施例12で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(5.90 g)から題記化合物(4.62 g, 83%)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点131-133°Cの黄色結晶を得た。

IR (KBr): 3353, 3181, 3029, 2946, 1682, 1588, 1508, 1493 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-2.02 (8H, m), 2.02-2.20 (2H, m), 2.37 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 2.68-2.84 (2H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 3.75 (2H, bs), 4.05 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 5.53 (1H, s), 7.04 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$ Hz), 7.18-7.38 (11H, m), 7.44 (1H, d, $J=2.6$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0.9\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 69.99; H, 7.01; N, 10.88

実測値 (%): C, 69.98; H, 6.65; N, 11.10

【0324】実施例41

7-ジメチルアミノ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

実施例39で得られた7-アミノ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(500 mg)をメタノール(5.00 ml)に懸濁し、これに酢酸(0.5 ml)及び37%ホルムアルデヒド(0.5 ml)を加え、1時間かきまぜた。シアノ水素化ほう素ナトリウム(94.5 mg)のメタノール(2.0 ml)溶液を滴下し、室温で21時間かきまぜた。反応混合物を減圧下に濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水洗、乾燥(Na_2SO_4)後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル(5:1, v/v)の溶出部から題記化合物(378 mg, 72%)を得た。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点203-204°Cの黄色結晶を得た。

IR (KBr): 3174, 3027, 2943, 1679, 1608, 1571, 1542 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52-1.98 (8H, m), 2.04-2.20 (2H, m), 2.37 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.68-2.82 (2H, m), 3.10 (6H, s), 3.38-3.52 (1H, m), 4.08 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 5.52 (1H, s), 6.18 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J=9.0, 2.0$ Hz), 7.20-7.40 (10H, m), 7.99 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.15 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 71.75; H, 7.34; N, 10.46

実測値 (%) Found: C, 71.53; H, 7.14; N, 10.31.

【0325】実施例42

6-ジメチルアミノ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

実施例40で得られた6-アミノ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(800 mg)をメタノール(8.0 ml)に懸濁し、これに酢酸(0.8 ml)及び37%ホルムアルデヒド(0.8 ml)を加え、1.5時間かきまぜた。シアノ水素化ほう素ナトリウム(141 mg)のメタノール(4.0 ml)溶液を滴下し、室温で27時間かきまぜた。反応混合物を減圧下に濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水洗、乾燥(Na_2SO_4)後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル(5:1, v/v)で溶出して題記化合物(420 mg, 50%)を得た。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点165-167°Cの黄色結晶を得た。

IR (KBr): 3173, 2946, 1694, 1626, 1580, 1518, 1483 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58-2.02 (8H, m), 2.10-2.28 (2H, m), 2.42 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.73-2.85 (2H, m),

2.98 (6H, s), 3.40-3.55 (1H, m), 4.07 (2H, t, J=7.8 Hz), 5.52 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J=9.2, 2.6 Hz), 7.22-7.38 (11H, m), 7.43 (1H, d, J=3.0 Hz).

元素分析値: $C_{32}H_{38}N_4O_9 \cdot 1.0H_2O$ として

計算値 (%): C, 70.56; H, 7.40; N, 10.28

実測値 (%): C, 70.25; H, 7.04; N, 10.83

【0326】実施例43

N-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリニル]エチルマロンアミド

実施例39で得られた7-アミノ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(700 mg)をテトラヒドロフラン(10.0 ml)に溶かし、氷冷下かきまぜながらトリエチルアミン(0.24 ml)及びエチルマロニルクロリド(0.20 ml)を加えた。反応混合物を室温で18.5時間かきまぜた後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(Na_2SO_4)後、溶媒を減圧下に留去して題記化合物(690 mg, 80%)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3029, 1682, 1597, 1549, 1495 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.34 (3H, t, J=6.2 Hz), 1.55-2.00 (8H, m), 2.04-2.24 (2H, m), 2.38 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.70-2.85 (2H, m), 3.37-3.55 (1H, m), 3.51 (2H, s), 4.12 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.29 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.52 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.18-7.40 (10H, m), 8.04 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=8.6 Hz), 9.79 (1H, bs).

元素分析値: $C_{35}H_{40}N_4O_6 \cdot 0.4H_2O$ として

計算値 (%): C, 67.81; H, 6.63; N, 9.04

実測値 (%): C, 67.81; H, 6.67; N, 9.08

【0327】実施例44

N-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キナゾリニル]エチルマロンアミド

実施例43と同様の方法により、実施例40で得られた6-アミノ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.78 g)から題記化合物(1.13 g, 52%)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点152-153°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3061, , 2946, 1696, 1628, 1601, 1557, 1507 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.34 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.50-2.00 (8H, m), 2.08-2.26 (2H, m), 2.39 (2H, t, J=4.6 Hz), 2.70-2.82 (2H, m), 3.40-3.54 (1H, m), 3.50 (2H, s), 4.10 (2H, t, J=8.4 Hz), 4.28 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.52 (1H, s), 7.18-7.38 (11H, m), 8.10 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.15-8.24 (1H, m), 9.52 (1H, bs).

元素分析値: $C_{35}H_{40}N_4O_6$ として

計算値 (%): C, 68.61; H, 6.58; N, 9.14

実測値 (%): C, 68.04; H, 6.60; N, 9.27

【0328】実施例45

7-アセトキシアセトアミド-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

実施例43と同様の方法により、エチルマロニルクロリドの代わりにアセトキシアセチルクロリドを用いて、実施例39で得られた7-アミノ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(710 mg)から題記化合物(563 mg, 66%)を合成した。酢酸エチル-メタノール-テトラヒドロフランから再結晶して融点211-212°Cの無色結晶を得た。
IR (KBr): 3030, , 2941, 1753, 1689, 1616, 1596, 1544, 1459 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.60-2.10 (8H, m), 2.18-2.40 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.44-2.54 (2H, m), 2.76-2.94 (2H, m), 3.44-3.58 (1H, m), 4.03-4.36 (2H, m), 4.73 (2H, s), 5.50 (1H, s), 7.10-7.40 (12H, m), 8.00 (1H, bs), 8.03 (1H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値: $C_{34}H_{38}N_4O_6 \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 (%): C, 67.20; H, 6.47; N, 9.22

実測値 (%): C, 67.04; H, 6.29; N, 9.35

【0329】実施例46

6-アセトキシアセトアミド-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

実施例45と同様の方法により、実施例40で得られた6-アミノ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(800 mg)から題記化合物(688 mg, 72%)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点133-135°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3061, 2946, 1750, 1694, 16130, 1601, 1557, 1508 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.58-2.00 (8H, m), 2.12-2.32 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.35-2.50 (2H, m), 2.70-2.88 (2H, m), 3.40-3.54 (1H, m), 4.10 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.74 (2H, s), 5.51 (1H, s), 7.20-7.40 (11H, m), 7.97 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.16 (1H, bs), 8.25-8.35 (1H, m).

元素分析値: $C_{34}H_{38}N_4O_6 \cdot 1.4H_2O$ として

計算値 (%): C, 65.29; H, 6.32; N, 9.33

実測値 (%): C, 65.45; H, 6.59; N, 8.98

【0330】実施例47

[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリニル]カルバモイル酢酸

実施例43で得られたN-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシ-1-ビペリジニル)ブチル]]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリニル]エチルマロンアミド(690 mg)

をテトラヒドロフラン(10.0 ml)及びエタノール(10.0 ml)に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液(5.0 ml)を加えた。反応混合物を室温で16時間かきまぜた後、溶媒を減圧下に留去し、残留物に1N 塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(Na_2SO_4)後、溶媒を減圧下に留去して題記化合物(126 mg, 19 %)を得た。酢酸エチル-メタノール-テトラヒドロフランから再結晶して融点230-232°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3700-2400, 3340, 3028, 1685, 1617, 1594, 1535 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-3.30 (15H, m), 3.38 (2H, s), 3.68-4.10 (2H, m), 5.44 (1H, s), 7.20-7.40 (11H, m), 7.42-7.58 (1H, m), 7.72-7.86 (1H, m), 9.96 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として
計算値 (%): C, 64.97; H, 6.43; N, 9.16
実測値 (%): C, 64.79; H, 6.27; N, 9.36

【0331】実施例48

[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キナゾリニル]カルバモイル酢酸

実施例47と同様の方法により、実施例44で得られたN-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キナゾリニル]エチルマロンアミド(800 mg)から題記化合物(279 mg, 36 %)を合成した。酢酸エチル-メタノールから再結晶して融点166-168°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3700-2700, 3031, 1686, 1599, 1545, 1508 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66-3.42 (15H, m), 3.68-3.78 (2H, m), 3.94-4.10 (2H, m), 5.48 (1H, s), 6.98-7.06 (1H, m), 7.20-7.52 (11H, m), 8.04 (1H, s), 8.08 (1H, bs), 10.90 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$ として
計算値 (%): C, 65.18; H, 6.40; N, 9.21
実測値 (%): C, 65.11; H, 6.25; N, 9.29

【0332】実施例49

2,4-ジオキソ-1-[3-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)プロピル]]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸
実施例47と同様の方法により、実施例14で得られた2,4-ジオキソ-1-[3-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)プロピル]]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸メチル(1.00 g)から題記化合物(790 mg, 81 %)を合成した。酢酸エチル-メタノール-テトラヒドロフランから再結晶して融点170-172 °Cの無色結晶を得た。

IR (Nujol): 3600-3300, 1690, 1650, 1610, 1590, 1490 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80-2.22 (6H, m), 2.84-3.06 (4H, m), 3.06-3.28 (2H, m), 3.62-3.74 (1H, m), 4.08-4.20 (2H, m), 4.60 (2H, s), 5.42 (1H, s), 7.05-7.42

(12H, m), 7.59 (1H, t, J=8.8 Hz), 8.11 (1H, d, J=8.0 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ として
計算値 (%): C, 68.23; H, 6.47; N, 7.70
実測値 (%): C, 67.87; H, 6.53; N, 7.78

【0333】実施例50

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸
実施例47と同様の方法により、実施例15で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸メチル(1.50 g)から題記化合物(1.22 g, 84 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点184-186°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3400-2800, 1702, 1656, 1606, 1571, 1484 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.74-2.08 (6H, m), 2.30-3.32 (8H, m), 3.76-3.84 (1H, m), 4.25-4.38 (2H, m), 4.69 (2H, s), 5.43 (1H, s), 7.08-7.44 (12H, m), 7.61 (1H, t, J=8.4 Hz), 8.25 (1H, d, J=7.6 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 1.7\text{H}_2\text{O}$ として
計算値 (%): C, 67.16; H, 6.76; N, 7.34
実測値 (%): C, 67.14; H, 6.70; N, 7.41

【0334】実施例51

2,4-ジオキソ-1-[3-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)プロピル]]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-プロピオン酸

実施例47と同様の方法により、実施例16で得られた2,4-ジオキソ-1-[3-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)プロピル]]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-プロピオン酸エチル(945 mg)から題記化合物(882 mg, 98 %)を合成した。酢酸エチル-メタノール-エチルエーテルから再結晶して融点150-151°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3400-2750, 1699, 1655, 1609, 1485 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.76-2.08 (6H, m), 2.54 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.62-2.78 (4H, m), 2.82-3.06 (2H, m), 3.52-3.63 (1H, m), 4.13 (2H, t, J=5.8 Hz), 4.34 (2H, t, J=7.4 Hz), 5.47 (1H, s), 7.10-7.38 (12H, m), 7.63 (1H, t, J=7.4 Hz), 8.15 (1H, d, J=8.0 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として
計算値 (%): C, 67.59; H, 6.74; N, 7.39
実測値 (%): C, 67.58; H, 6.39; N, 7.53

【0335】実施例52

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-プロピオン酸

実施例47と同様の方法により、実施例17で得られた化合物の遊離塩である2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-プロピオン酸エチル(1.83 g)から題記化

合物(1.23 g, 71%)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点107-108℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 3640-3120, 1700, 1652, 1608, 1486 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66-2.02 (8H, m), 2.14-2.32 (2H, m), 2.54 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 2.80-3.10 (4H, m), 3.64-3.74 (1H, m), 4.26-4.38 (2H, m), 4.47 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 5.47 (1H, s), 7.10-7.35 (12H, m), 7.63 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 8.24 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 68.87; H, 6.87; N, 7.30

実測値 (%): C, 68.68; H, 6.97; N, 7.17

【0336】実施例53

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸

実施例47と同様の方法により、実施例18で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸エチル(2.00 g)から題記化合物(857 mg, 45 %)を得た。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点132-133℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 3200-2400, 1704, 1658, 1608, 1484 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70-2.04 (8H, m), 2.04-2.18 (2H, m), 2.36-2.55 (4H, m), 2.55-2.73 (2H, m), 2.75-2.92 (2H, m), 3.48-3.60 (1H, m), 4.16-4.30 (4H, m), 5.47 (1H, s), 7.10-7.40 (12H, m), 7.61 (1H, t, $J=8.2$ Hz), 8.26 (1H, d, $J=8.0$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5$ として

計算値 (%): C, 71.68; H, 6.90; N, 7.38

実測値 (%): C, 71.20; H, 6.80; N, 7.31

【0337】実施例54

2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キナゾリニル]エチルベンゾエート

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例97で得られた2-[1-(4-ブロムブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キナゾリニル]エチルベンゾエート(2.92 g)から題記化合物(3.25 g, 78 %)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-1.82 (6H, m), 1.82-2.00 (2H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.34 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.68-2.82 (2H, m), 3.37-3.52 (1H, m), 4.11 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 4.50-4.64 (4H, m), 5.53 (1H, s), 7.18-7.56 (15H, m), 7.67 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 7.99 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.22 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

【0338】実施例55

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-3-(2-ヒドロキシエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

実施例47と同様の方法により、実施例54で得られた2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キナゾリニル]エチルベンゾエート(3.25 g, 78 %)を油状物として得た。

ノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キナゾリニル]エチルベンゾエート(3.25 g)から題記化合物(2.12 g, 78 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点145-150℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 3460, 2944, 1701, 1659, 1609, 1485 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-2.00 (8H, m), 2.00-2.22 (2H, m), 2.39 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.68-2.84 (2H, m), 3.39-3.54 (1H, m), 3.93 (2H, t, $J=5.2$ Hz), 4.15 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 4.37 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 5.52 (1H, s), 7.14-7.42 (12H, m), 7.68 (1H, ddd, $J=8.8, 7.4, 1.4$ Hz), 8.23 (1H, dd, $J=8.0, 1.4$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4$ として

計算値 (%): C, 72.84; H, 7.07; N, 7.96

実測値 (%): C, 72.44; H, 7.20; N, 7.82

【0339】実施例56

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-N-メチル-N-(2-フェネチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-アセトアミド塩酸塩

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例100で得られた1-(4-ブロムブチル)-2,4-ジオキソ-N-メチル-N-(2-フェネチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-アセトアミド(1.55 g)から題記化合物の遊離塩(1.77 g, 82 %)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 2941, 1706, 1662, 1610, 1486 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54-2.00 (8H, m), 2.06-2.24 (2H, m), 2.39 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.70-2.86 (2H, m), 2.85 (2H, t, $J=7.6$ Hz, major), 2.94, (3H, s, minor), 2.99 (3H, s, major), 3.02 (2H, t, $J=7.6$ Hz, minor), 3.38-3.52 (1H, m), 3.52-3.64 (2H, m), 4.06-4.20 (2H, m), 4.85 (2H, s, minor), 4.88 (2H, s, major), 5.51 (1H, s), 7.10-7.42 (17H, m), 7.67 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.18-8.27 (1H, m).

元素分析値: $\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 73.94; H, 7.08; N, 8.41

実測値 (%): C, 73.83; H, 7.02; N, 8.36

本品(1.00 g)に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、濃縮後、題記化合物 (781 mg, 74 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点137-139℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 2933, 1706, 1658, 1610, 1484 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80-2.12 (8H, m), 2.30-2.35 (2H, m), 2.70-3.18 (4H, m), 2.87, (3H, s, minor), 2.95 (3H, s, major), 3.28-3.62 (4H, m), 3.78-3.88 (1H, m), 4.22 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.83 (2H, s, minor), 4.87 (2H, s, major), 5.37 (1H, s, major), 5.41 (1H, s, minor), 7.10-7.40 (17H, m), 7.70 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 8.18-8.28 (1H, m), 12.02 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 69.39; H, 6.90; N, 7.89

実測値 (%): C, 69.43; H, 6.87; N, 7.99

【0340】実施例57

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-3-(2-フェネチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

実施例2で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(420 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(20 ml)に溶かし、炭酸カリウム(180 mg)及び1-ブromo-2-フェニルエタン(0.18ml)を順次加えた後、60℃で16時間かきまぜた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(Na_2SO_4)後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(5:1, v/v)で溶出して、題記化合物(247 mg, 48 %)を得た。酢酸エチル-エチルエーテル-n-ヘキサンから再結晶して融点110-112℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 2745, 1702, 1658, 1610, 1484 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54-2.04 (8H, m), 2.06-2.26 (2H, m), 2.34-2.48 (2H, m), 2.70-2.86 (2H, m), 2.98 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.40-3.54 (1H, m), 4.14 (2H, t, J=8.8 Hz), 4.30 (2H, t, J=8.0 Hz), 5.53 (1H, s), 7.14-7.44 (12H, m), 7.67 (1H, ddd, J=8.4, 7.8, 0.6 Hz), 8.24 (1H, dd, J=7.8, 1.2 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{38}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3$ として

計算値 (%): C, 77.65; H, 7.03; N, 7.15

実測値 (%): C, 77.31; H, 6.95; N, 7.27

【0341】実施例58

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-3-(3-フェニルプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン塩酸塩

実施例2で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.0g)をN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)に溶かし、炭酸カリウム(429 mg)、ヨウ化ナトリウム(200 mg)及び1-ブromo-3-フェニルプロパン(0.47 ml)を順次加えた後、60℃で30時間かきまぜた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(Na_2SO_4)後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(5:1, v/v)で溶出して題記化合物の遊離塩(1.07 g, 86%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58-2.22 (12H, m), 2.38 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.73 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.67-2.83 (2H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 4.04-4.20 (4H, m), 5.52 (1H, s), 7.08-7.40 (12H, m), 7.65 (1H, ddd, J=8.4, 7.0, 1.4 Hz), 8.21 (1H, dd, J=7.8, 1.2 Hz).

本品(1.07 g)に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、濃縮後、題記化合物(423 mg, 37 %)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 2938, 1699, 1655, 1609, 1485 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70-2.16 (8H, m), 2.30-2.52 (2H, m), 2.72 (2H, t, J=8.4 Hz), 2.94-3.16 (4H, m), 3.26-3.44 (2H, m), 3.82-3.90 (1H, m), 4.05-4.20 (4H, m), 5.42 (1H, s), 7.08-7.40 (12H, m), 7.62-7.75 (1H, m), 8.23 (1H, d, J=7.6 Hz)

元素分析値: $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 70.99; H, 7.09; N, 6.37

実測値 (%): C, 70.87; H, 7.10; N, 6.55

【0342】実施例59

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-(2,2-ジメチル)酪酸エチル塩酸塩

実施例58と同様の方法により、実施例2で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(880mg)から題記化合物の遊離塩(640 mg, 56 %)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18-1.30 (9H, m), 1.54-1.98 (10H, m), 2.04-2.20 (2H, m), 2.38 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.68-2.84 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 4.04-4.20 (6H, m), 5.53 (1H, s), 7.16-7.40 (12H, m), 7.65 (1H, t, J=8.8 Hz), 8.21 (1H, d, J=7.6 Hz).

本品(640 mg)に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、濃縮後、題記化合物(376 mg, 56 %)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 2938, 1701, 1655, 1609, 1485 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.34 (9H, m), 1.50-2.18 (8H, m), 2.34-2.56 (2H, m), 2.94-3.22 (4H, m), 3.30-3.42 (2H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 4.00-4.20 (6H, m), 5.44 (1H, s), 7.18-7.40 (12H, m), 7.70 (1H, t, J=7.6 Hz), 8.22 (1H, d, J=8.0 Hz), 12.16 (1H, b s).

元素分析値: $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 66.74; H, 7.43; N, 6.14

実測値 (%): C, 66.78; H, 7.29; N, 6.26

【0343】実施例60

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-吉草酸

実施例58と同様の方法により、実施例2で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.80g)から題記化合物のエチルエステル(2.74g, 約100 %)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.54-2.00 (12H, m), 2.04-2.20 (2H, m), 2.30-2.44 (4H, m), 2.72-2.86 (2H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 4.04-4.20 (6H, m), 5.53 (1H, s), 7.18-7.40 (12H, m), 7.66 (1H, ddd, J=8.8, 7.2, 1.6 Hz), 8.21 (1H, dd, J=8.2, 1.8 Hz).

本品(2.74 g)を実施例47の表題化合物を合成したのと同様に処理して題記化合物(732 mg, 34 %)を無定形晶と

して得た。

IR (KBr): 3700-2300, 2949, 1699, 1655, 1609, 1485 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57-2.10 (10H, m), 2.22-2.42 (2H, m), 2.31 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.96 (2H, t, $J=9.0$ Hz), 3.00-3.18 (2H, m), 3.20-3.36 (2H, m), 3.74-3.84 (1H, m), 4.08-4.26 (4H, m), 5.44 (1H, s), 7.12-7.44 (12H, m), 7.67 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 8.24 (1H, d, $J=7.6$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 2.6\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 66.67; H, 7.38; N, 6.66

実測値 (%): C, 66.40; H, 6.92; N, 6.45

【0344】実施例61

3-ベンジル-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン塩酸塩

実施例2で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(0.48 g, 1.0 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(4 ml)に溶かし、水素化ナトリウム(60%油性, 44 mg, 1.1 mmol)を加えた。室温で15分かきまぜた後、ベンジルブロミド(0.18 g, 1.2 mmol)を加え、さらに1時間かきまぜた。反応混合物に氷水を加え、エチルエーテルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(MgSO_4)後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(20:1, v/v)で溶出して題記化合物の遊離塩(0.40 g, 70%)を油状物として得た。本品に4N塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、濃縮後、題記化合物(0.35 g, 81%)を無定形品として得た。

IR (KBr): 3400, 3085, 3060, 3031, 3002, 2952, 2875, 2482, 1700, 1654, 1608 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.60-2.21 (8H, m), 2.75-3.73 (7H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 5.16 (2H, s), 5.67 (1H, d, $J=11.4$ Hz), 7.20-7.43 (16H, m, ArH), 7.55 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.76-7.84 (1H, m), 8.11 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 71.65; H, 6.83; N, 6.78

実測値 (%): C, 71.31; H, 6.69; N, 6.63

【0345】実施例62

3-[(2-メトキシカルボニルフェニル)メチル]-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン塩酸塩

実施例61と同様の方法により、実施例2で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(0.97 g, 2.0 mmol)から題記化合物の遊離塩(0.94 g, 74%)を油状物として得た。本品(0.54 g, 0.85 mmol)に4N塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、濃縮後、題記化合物(0.47 g, 81%)

%)を無定形品として得た。

IR (KBr): 3404, 3060, 3030, 2950, 2491, 2376, 1700, 1654, 1608 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.60-2.20 (8H, m), 2.75-3.72 (7H, m), 3.89 (3H, d, $J=1.6$ Hz), 4.10-4.21 (2H, m), 5.49 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 5.66 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 7.07-7.61 (15H, m, ArH), 7.79-7.96 (2H, m, ArH), 8.10 (1H, d, $J=7.8$ Hz)

元素分析値: $\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 68.26; H, 6.46; N, 6.12

実測値 (%): C, 68.25; H, 6.39; N, 6.14

【0346】実施例63

3-[(3-メトキシカルボニルフェニル)メチル]-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン塩酸塩

実施例61と同様の方法により、実施例2で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(0.48 g, 1.0 mmol)から題記化合物の遊離塩(0.50 g, 79%)を油状物として得た。本品(0.40 g, 0.63 mmol)に4N塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、濃縮後、題記化合物(0.37 g, 87%)を無定形品として得た。

IR (KBr): 3400, 3058, 3030, 2950, 2499, 1718, 1700, 1658, 1608 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.60-2.21 (8H, m), 2.78-3.73 (7H, m), 3.83 (3H, s), 4.11-4.20 (2H, m), 5.21 (1H, s), 5.67 (1H, d, $J=11.6$ Hz), 7.24-7.65 (14H, m, ArH), 7.77-7.95 (3H, m, ArH), 8.09-8.13 (1H, m, ArH)

元素分析値: $\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 69.17; H, 6.40; N, 6.20

実測値 (%): C, 68.86; H, 6.39; N, 6.10

【0347】実施例64

3-[(4-メトキシカルボニルフェニル)メチル]-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン塩酸塩

実施例61と同様の方法により、実施例2で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.21 g, 2.5 mmol)から題記化合物の遊離塩(0.56 g, 36%)を油状物として得た。本品に4N塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、濃縮後、題記化合物(0.52 g, 85%)を無定形品として得た。

IR (KBr): 3402, 3058, 3030, 2953, 2476, 2400, 1718, 1700, 1654, 1610 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.60-2.20 (8H, m), 2.75-3.72 (7H, m), 3.83 (3H, s), 4.12-4.21 (2H, m), 5.22 (2H, s), 5.66 (1H, d, $J=11.8$ Hz), 7.21-7.58 (14H, m, ArH), 7.77-7.93 (3H, m, ArH), 8.11 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

元素分析値: $C_{39}H_{41}N_3O_5$ HCl H_2O として

計算値 (%): C, 68.26; H, 6.46; N, 6.12

実測値 (%): C, 68.16; H, 6.16; N, 6.14

【0348】実施例65

3-[(2-カルボキシフェニル)メチル]-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン塩酸塩

実施例62で得られた化合物の遊離塩である3-[(2-メトキシカルボニルフェニル)メチル]-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(0.40 g, 0.63 mmol), 2N 水酸化ナトリウム水溶液(1.0 ml), テトラヒドロフラン(2.0 ml)及びメタノール(4.0 ml)の混合物を室温で9時間かきまぜた。反応混合物を1N 塩酸で弱酸性とし、クロロホルムで抽出した。抽出液を水洗、乾燥($MgSO_4$)後、溶媒を減圧下に留去した。残留物にエチルエーテルを加えて粉碎し、ろ取することにより題記化合物(0.39 g, 91 %)を無色粉末として得た。

IR (KBr): 2939, 2596, 1700, 1654, 1608 cm^{-1} .

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.60-2.20 (8H, m), 2.70-3.70 (7H, m), 4.12-4.21 (2H, m), 5.52 (2H, s), 5.65 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.20-7.48 (13H, m, ArH), 7.59 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.79-7.97 (2H, m, ArH), 8.11 (1H, dd, $J=1.5$ Hz, 7.9 Hz).

元素分析値: $C_{38}H_{39}N_3O_5$ HCl $1.5H_2O$ として

計算値 (%): C, 67.00; H, 6.36; N, 6.17

実測値 (%): C, 67.18; H, 6.16; N, 5.93

【0349】実施例66

3-[(3-カルボキシフェニル)メチル]-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソキナゾリン塩酸塩

実施例65と同様の方法により、実施例63で得られた化合物の遊離塩である3-[(3-メトキシカルボニルフェニル)メチル]-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(0.38 g, 0.60 mmol)から題記化合物(0.36 g, 88 %)を得た。

IR (KBr): 2950, 2596, 1700, 1654, 1610 cm^{-1} .

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.60-2.25 (8H, m), 2.70-3.75 (7H, m), 4.12-4.21 (2H, m), 5.20 (2H, s), 5.67 (1H, s), 7.24-7.47 (12H, m, ArH), 7.53-7.62 (2H, m, ArH), 7.77-7.92 (3H, m, ArH), 8.12 (1H, dd, $J=7.8$ Hz, 1.6 Hz).

元素分析値: $C_{38}H_{39}N_3O_5$ HCl $1.5H_2O$ として

計算値 (%): C, 67.00; H, 6.36; N, 6.17

実測値 (%): C, 67.30; H, 6.23; N, 5.98

【0350】実施例67

3,3-ジメチル-5-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]ペンタン-1-(N,N-ジメチルアミノメチレ

ン)スルホンアミド塩酸塩

実施例58と同様の方法により、1-ブロモ-3-フェニルプロパンの代わりに5-ヨード-3,3-ジメチル-1-ペンタン(N,N-ジメチルアミノメチレン)スルホンアミドを用いて、実施例2で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(2.42 g, 5.0 mmol)から題記化合物の遊離塩(3.26 g, 91 %)を油状物として得た。本品(0.72 g, 0.92 mmol)に4N 塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、濃縮後、題記化合物(0.72 g, 92 %)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3400, 2960, 2935, 2501, 1700, 1654, 1629, 1610 cm^{-1} .

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 0.94 (6H, s), 1.37-2.73 (12H, m), 2.80-3.75 (9H, m), 2.93 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.88-3.98 (2H, m), 4.06-4.18 (2H, m), 5.67 (1H, d, $J=10.0$ Hz), 7.21-7.53 (12H, m, ArH), 7.73-7.81 (1H, m, ArH), 8.05 (1H, s), 8.05-8.09 (1H, m, ArH).

元素分析値: $C_{40}H_{53}N_5O_5S$ HCl $1.5H_2O$ として

計算値 (%): C, 61.64; H, 7.37; N, 8.99

実測値 (%): C, 61.66; H, 7.06; N, 8.85

【0351】実施例68

3,3-ジメチル-5-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]ペンタン-1-スルホンアミド

実施例67で得られた3,3-ジメチル-5-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]ペンタン-1-(N,N-ジメチルアミノメチレン)スルホンアミド(2.20 g, 3.07 mmol)、2N ナトリウムメトキシド、メタノール溶液(15 ml)及びメタノール(30 ml)の混合物を8日間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し、残留物を2N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥($MgSO_4$)後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(20:1から10:1, v/v)で溶出した。残渣にエチルエーテルを加え、粉碎した後、ろ取して題記化合物(1.23 g, 59 %)を白色粉末として得た。

IR (KBr): 3251, 3085, 3062, 3028, 2941, 2871, 1699, 1658, 1652, 1610 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.03 (6H, s), 1.54-2.10 (12H, m), 2.15-2.55 (4H, m), 2.78-2.90 (2H, m), 3.21-3.29 (2H, m), 3.48-3.58 (1H, m), 4.04-4.18 (4H, m), 5.01 (2H, bs), 5.51 (1H, s), 7.21-7.37 (12H, m, ArH), 7.63-7.72 (1H, m, ArH), 8.20 (1H, dd, $J=1.6$ Hz, 7.8 Hz).

元素分析値: $C_{37}H_{49}N_4O_5S$ $1.0H_2O$ として

計算値 (%): C, 65.46; H, 7.42; N, 8.25

実測値 (%): C, 65.03; H, 7.17; N, 8.07

【0352】実施例69

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸メトキシカルボニルメチル塩酸塩

実施例50で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸の塩酸塩 (0.58 g, 1.00 mmol)、トリエチルアミン(0.42 ml, 3.00 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(2.0ml)の混合物を60℃で15分かきまぜた後、ブromo酢酸メチル(0.11 ml, 1.20 mmol)を滴下した。反応混合物を同温度で6時間かきまぜた後、氷水を加えエチルエーテル-酢酸エチルの混合溶媒で抽出した。抽出液を水洗、乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(20:1, v/v)で溶出し、遊離の題記化合物(0.49 g, 80 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 3060, 3028, 3008, 2949, 2889, 2868, 2810, 2775, 1760, 1708, 1668, 1610 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.55-1.98 (8H, m), 2.05-2.17 (2H, m), 2.38 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.71-2.80 (2H, m), 3.39-3.51 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.11-4.19 (2H, m), 4.72 (2H, s), 4.97 (2H, s), 5.53 (1H, s), 7.22-7.40 (12H, m, ArH), 7.65-7.74 (1H, m, ArH), 8.24 (1H, dd, J=7.8 Hz, 1.6 Hz).

本油状物を酢酸エチル(5.0 ml)に溶解し、4N 塩化水素の酢酸エチル溶液 (0.5ml)を加え、濃縮後、題記化合物(0.41 g, 78 %)を不定形晶として得た。

IR (KBr): 3400, 2954, 2507, 1756, 1706, 1664, 1610 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.60-2.21 (8H, m), 2.80-3.72 (7H, m), 3.67 (3H, s), 4.11-4.21 (2H, m), 4.79 (2H, s), 4.84 (2H, s), 5.67 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.22-7.43 (11H, m, ArH), 7.59 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.80-7.89 (1H, m, ArH), 8.08-8.12 (1H, m, ArH).

元素分析値: C₃₅H₃₉N₃O₇ HCl 0.5H₂Oとして

計算値 (%): C, 63.77; H, 6.27; N, 6.37

実測値 (%): C, 63.39; H, 6.04; N, 6.42

【0353】実施例70

N-(1-エトキシカルボニル-1-メチル)エチル-2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]アセトアミド

実施例50で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸の塩酸塩 (0.87 g, 1.50 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3 ml)に溶かし、氷冷下かきまぜながらシアノりん酸ジエチル(0.27 ml, 1.58 mmol)を滴下した。同温度で1時間かきまぜた後、2-アミノイソ酪酸エチル塩酸塩(0.30 g, 1.80 mmol)及びトリエチル

アミン(0.71ml, 5.10 mmol)を加えた。室温で一晩かきまぜ、氷水で希釈してエチルエーテルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下に留去した。

残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(20:1, v/v)で溶出して題記化合物(0.59 g, 60 %)を得た。

IR (KBr): 3296, 2945, 2931, 2869, 2810, 2767, 1739, 1706, 1658, 1610, 1540 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.59 (6H, s), 1.55-1.98 (8H, m), 2.05-2.18 (2H, m), 2.37 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.70-2.81 (2H, m), 3.40-3.51 (1H, m), 4.10-4.18 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.73 (2H, s), 5.53 (1H, s), 6.51 (1H, s), 7.20-7.34 (12H, m), 7.62-7.71 (1H, m), 8.22 (1H, dd, J=1.6 Hz, 8.0 Hz).

元素分析値: C₃₈H₄₆N₄O₆として

計算値 (%): C, 69.70; H, 7.08; N, 8.56

実測値 (%): C, 69.37; H, 7.05; N, 8.30

【0354】実施例71

2,4-ジオキソ-3-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-1-酢酸メチル

実施例57と同様の方法により、1-ブromo-2-フェニルエタンの代わりにブromo酢酸メチルを用いて、実施例80で得られた2,4-ジオキソ-3-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.52 g)から題記化合物(760 mg, 44 %)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.48-1.82 (6H, m), 1.82-1.98 (2H, m), 2.04-2.21 (2H, m), 2.36 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.69-2.82 (2H, m), 3.36-3.50 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.11 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.91 (2H, s), 5.52 (1H, s), 6.95 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.18-7.40 (11H, m), 7.64 (1H, ddd, J=8.8, 7.2, 1.6 Hz), 8.24 (1H, dd, J=8.0, 1.4 Hz).

【0355】実施例72

2,4-ジオキソ-3-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-1-酢酸

実施例44と同様の方法により、実施例71で得られた2,4-ジオキソ-3-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-1-酢酸メチル(1.22 g)から題記化合物(740 mg, 62 %)を合成した。酢酸エチル-メタノールから再結晶して融点153-155℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 3100-2300, 2958, 1700, 1654, 1612, 1486 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70-2.04 (6H, m), 2.10-2.34 (2H, m), 2.90-3.12 (4H, m), 3.20-3.38 (2H, m), 3.68-3.80 (1H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 4.72 (2H, s), 5.41 (1H, s), 7.08-7.36 (12H, m), 7.58 (1H, ddd, J=8.

4, 7.0, 1.4 Hz), 8.15 (1H, dd, J=7.6, 1.4 Hz).

元素分析値: $C_{32}H_{35}N_3O_5 \cdot 1.5H_2O$ として

計算値 (%): C, 67.59; H, 6.74; N, 7.39

実測値 (%): C, 67.34; H, 6.35; N, 7.64

【0356】実施例73

2,4-ジオキソ-3-[3-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-1-プロピオン酸メチル

実施例79で得られた2,4-ジオキソ-3-[3-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(3.50 g)及び炭酸カリウム(1.24 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(50.0 ml)に懸濁し、アクリル酸メチル(1.01 ml)を加えた。反応混合物を120℃で20時間かきまぜた後、氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(Na_2SO_4)後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(3:1, v/v)で溶出して題記化合物(1.73 g, 42 %)を結晶として得た。本品はさらに精製することなく次の反応に使用した。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.54-1.96 (6H, m), 2.00-2.17 (2H, m), 2.42 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.66-2.82 (2H, m), 3.32-3.46 (1H, m), 3.70 (3H, s), 4.04-4.20 (2H, m), 5.48 (1H, s), 7.20-7.40 (12H, m), 7.67 (1H, t, J=7.4 Hz), 8.16-8.25 (1H, m).

【0357】実施例74

2,4-ジオキソ-3-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-1-プロピオン酸メチル

実施例73と同様の方法により、実施例80で得られた2,4-ジオキソ-3-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.17 g)から題記化合物を結晶として得た。本品はさらに精製することなく次の反応に使用した。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.50-1.96 (12H, m), 2.04-2.20 (2H, m), 2.35 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.68-2.84 (2H, m), 3.36-3.50 (1H, m), 3.59 (3H, s), 4.10 (2H, t, J=7.2 Hz), 5.51 (1H, s), 7.14-7.40 (12H, m), 7.68 (1H, t, J=9.2 Hz), 8.21 (1H, d, J=7.6 Hz).

【0358】実施例75

2,4-ジオキソ-3-[3-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-1-プロピオン酸

実施例47と同様の方法により、実施例73で得られた2,4-ジオキソ-3-[3-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-1-プロピオン酸メチル(1.36 g)から題記化合物(476 mg, 36 %)を合成した。酢酸エチル-メタノールから再結晶して融点237-238℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 3200-2100, 1700, 1652, 1608, 1486 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.84-2.23 (6H, m), 2.52-2.65 (2

H, m), 2.74-2.89 (2H, m), 2.94-3.08 (4H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 4.12 (2H, t, J=5.8 Hz), 4.49 (2H, t, J=7.8 Hz), 5.45 (1H, s), 7.06-7.22 (12H, m), 7.64 (1H, t, J=7.6 Hz), 8.17 (1H, d, J=8.0 Hz).

元素分析値: $C_{32}H_{35}N_3O_5 \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 (%): C, 69.80; H, 6.59; N, 7.63

実測値 (%): C, 69.82; H, 6.59; N, 7.73

【0359】実施例76

2,4-ジオキソ-3-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-1-プロピオン酸

実施例47と同様の方法により、実施例73で得られた2,4-ジオキソ-3-[3-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-1-プロピオン酸メチルから題記化合物(179 mg, 13 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点110-112℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 3400-2400, 1704, 1662, 1608, 1486 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.60-2.08 (4H, m), 2.16-2.40 (4H, m), 2.48-2.60 (2H, m), 2.80-3.24 (2H, m), 3.65-3.80 (2H, m), 3.98-4.30 (6H, m), 4.50-4.62 (1H, m), 5.45 (1H, s), 7.05-7.22 (10H, m), 7.50-7.74 (2H, m), 8.05 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.14-8.24 (1H, m).

元素分析値: $C_{33}H_{37}N_3O_5 \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 (%): C, 70.19; H, 6.79; N, 7.44

実測値 (%): C, 69.80; H, 6.60; N, 7.85

【0360】実施例77

2,4-ジオキソ-3-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-1-酢酸エチル

実施例57と同様の方法により、1-ブromo-2-フェニルエタンの代わりに4-ブromo酢酸エチルを用いて、実施例80で得られた2,4-ジオキソ-3-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.00 g)から題記化合物を結晶として得た。本品はさらに精製することなく次の反応に使用した。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.28 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.50-2.24 (12H, m), 2.30-2.42 (2H, m), 2.48 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.70-2.84 (2H, m), 3.36-3.50 (1H, m), 4.06-4.24 (6H, m), 5.51 (1H, s), 7.20-7.46 (12H, m), 7.69 (1H, ddd, J=8.4, 6.6, 1.8 Hz), 8.22 (1H, dd, J=8.0, 1.4 Hz).

【0361】実施例78

2,4-ジオキソ-3-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-1-酢酸

実施例47と同様の方法により、実施例77で得られた2,4-ジオキソ-3-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-1-酢酸エチルから題記化合物(569 mg, 実施例80の表題化合物から48 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再

結晶して融点227-229℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 3300-2200, 1731, 1697, 1652, 1608, 1484 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42-2.40 (10H, m), 2.50-2.60 (2H, m), 2.80-3.25 (4H, m), 3.36-3.50 (2H, m), 3.78-3.84 (1H, m), 4.14-4.22 (2H, m), 4.24-4.65 (2H, m), 5.42 (1H, s), 7.10-7.40 (12H, m), 7.67 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.21 (1H, d, $J=8.2$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 2.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 66.82; H, 7.19; N, 6.88

実測値 (%): C, 66.75; H, 6.83; N, 6.87

【0362】実施例79

2,4-ジオキソ-3-[3-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例26と同様の方法(方法2)により、参考例17により得られた2-アミノ-N-[3-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)プロピル]ベンズアミド (5.84 g)から題記化合物 (4.12 g, 67 %)を合成した。酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して融点173-175℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 1717, 1653, 1624, 1605, 1493 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56-1.76 (2H, m), 1.76-1.98 (4H, m), 2.02-2.18 (2H, m), 2.45 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.69-2.83 (2H, m), 3.34-3.46 (1H, m), 4.13 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 5.50 (1H, s), 7.06 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.16-7.36 (11H, m), 7.58 (1H, ddd, $J=8.6, 7.2, 1.4$ Hz), 8.12 (1H, dd, $J=8.0, 1.4$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$ として

計算値 (%): C, 74.18; H, 6.65; N, 8.95

実測値 (%): C, 74.16; H, 6.70; N, 8.94

【0363】実施例80

2,4-ジオキソ-3-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

参考例26と同様の方法(方法1)により、参考例18により得られた2-アミノ-N-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]ベンズアミド (6.27 g)から題記化合物 (5.00 g, 75 %)を合成した。酢酸エチルから再結晶して140-142℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 2943, 1716, 1652, 1621, 1606, 1494 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-1.82 (6H, m), 1.82-1.96 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 2.36 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.70-2.84 (2H, m), 3.36-3.50 (1H, m), 4.09 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 5.51 (1H, s), 7.04 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.16-7.18 (11H, m), 7.60 (1H, ddd, $J=8.4, 6.8, 1.6$ Hz), 8.11 (1H, dd, $J=7.6, 1.0$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$ として

計算値 (%): C, 74.51; H, 6.88; N, 8.69

実測値 (%): C, 74.61; H, 6.72; N, 8.80

【0364】実施例81

N-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジ

ノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-イル]メタンスルホンアミド塩酸塩

実施例43と同様の方法により、エチルマロニルクロリドの代わりにメタンスルホニルクロリド (190 ml, 2.45 mmol)を用いて、実施例40で得られた6-アミノ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン (1.02 g, 2.05 mmol)から題記化合物の遊離塩 (681 mg, 58%)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点204-205℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 3256, 2944, 1738, 1694, 1590, 1495 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56-1.84 (6H, m), 1.84-2.04 (2H, m), 2.04-2.23 (2H, m), 2.3-2.46 (2H, m), 2.72-2.84 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.38-3.53 (1H, m), 4.11 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 5.53 (1H, s), 7.18-7.22 (11H, m), 7.71 (1H, dd, $J=9.6, 3.0$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=3.0$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ として

計算値 (%): C, 64.56; H, 6.29; N, 9.71.

実測値 (%): C, 64.49; H, 6.44; N, 9.44.

本品 (350 mg, 0.607 mmol)を酢酸エチル (5.00 ml)に溶解し、4N塩化水素の酢酸エチル溶液 (0.50 ml)を加え、題記化合物 (330 mg, 89%)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点225-227℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 3700-2200, 3059, 1692, 1674, 1628, 1593, 1503 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56-3.04 (12H, m), 2.78 (3H, s), 3.14-3.26 (2H, m), 3.66-3.74 (1H, m), 3.86-4.00 (2H, m), 5.26 (1H, s), 7.00-7.28 (11H, m), 7.46-7.56 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 9.35 (1H, bs), 11.80 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$

計算値 (%): C, 57.67; H, 6.34; N, 8.68.

実測値 (%): C, 57.41; H, 6.21; N, 9.08.

【0365】実施例82

エチル 3,5-ジメトキシ-N-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-イル]-4-ヒドロキシシンナムアミド塩酸塩

実施例40で得られた6-アミノ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン (800 mg, 1.60 mmol)及び3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシけい皮酸 (432 mg, 1.93 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド (20.0 ml)に溶かし、氷冷下シアノりん酸ジエチル (307 ml, 1.93 mmol)、続いてトリエチルアミン (335 ml, 2.41 mmol)を滴下した。反応混合物を室温で17時間かきまぜた後、溶媒を減圧下に留去し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥 (MgSO_4) 後、溶媒を減圧下に

留去して題記化合物の遊離塩 (441 mg, 39%) を得た。
酢酸エチルから再結晶して融点184-186℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 3484, 3293, 3179, 3027, 2940, 2841, 1690, 1630, 1597, 1552, 1508 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66-2.46 (12H, m), 2.70-2.86 (2H, m), 3.36-3.54 (1H, m), 3.92 (6H, s), 4.02-4.16 (2H, m), 5.52 (1H, s), 6.55 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 6.80 (2H, s), 7.16-7.40 (11H, m), 7.65 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.45 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 9.02 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_7 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 67.29; H, 6.47; N, 7.66.

実測値 (%): C, 67.27; H, 6.36; N, 7.93.

本品 (200 mg, 0.284 mmol) を酢酸エチル (5.00 ml) に溶解し、4N塩化水素の酢酸エチル溶液 (0.15 ml) を加え、濃縮して題記化合物 (173 mg, 82%) を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点180-182℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 3700-2300, 3061, 2942, 1690, 1630, 1601, 1552, 1507 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.74-2.14 (6H, m), 2.32-2.52 (2H, m), 3.00-3.22 (4H, m), 3.34-3.48 (2H, m), 3.82-3.96 (1H, m), 3.92 (6H, m), 4.04-4.18 (2H, m), 5.45 (1H, s), 6.66 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 6.82 (2H, m), 7.10-7.40 (11H, m), 7.61 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 8.20-8.38 (2H, m), 9.83 (1H, bs), 10.64 (1H, bs), 11.76 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_7 \cdot \text{HCl}$ として

計算値 (%): C, 63.35; H, 6.35; N, 7.21.

実測値 (%): C, 63.22; H, 6.53; N, 7.59.

【0366】実施例83

メチル2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-5-カルボキシレート塩酸塩

実施例2と同様の方法 (方法4) により、参考例124で得られたメチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-5-カルボキシレート (1.83 g, 5.15 mmol) から題記化合物の遊離塩 (2.19 g, 79%) を無定形品として得た。

IR (KBr): 2948, 1736, 1701, 1595, 1499 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55-1.82 (6H, m), 1.82-2.00 (2H, m), 2.08-2.24 (2H, m), 2.39 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.70-2.84 (2H, m), 3.40-3.54 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.07-4.20 (2H, m), 5.53 (1H, s), 7.18 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.21-7.40 (10H, m), 7.48 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.71 (1H, dd, $J=8.4, 7.4\text{Hz}$).

元素分析値: $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 70.03; H, 6.57; N, 7.60.

実測値 (%): C, 69.88; H, 6.48; N, 7.62.

本品 (500 mg, 0.923 mmol) を酢酸エチル (5.00 ml) に溶解し、4N塩化水素の酢酸エチル溶液 (1.00 ml) を加え、濃縮後、題記化合物 (393 mg, 74%) を無定形品として得た。

IR (KBr): 2949, 1732, 1698, 1595, 1501 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-2.20 (8H, m), 2.32-2.58 (2H, m), 2.94-3.20 (4H, m), 3.30-3.42 (2H, m), 3.82-3.90 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 5.44 (1H, s), 7.187.44 (12H, m), 7.76 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.52 (1H, bs), 12.14 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 1.7\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 63.14; H, 6.52; N, 6.90.

実測値 (%): C, 63.10; H, 6.63; N, 6.68.

【0367】実施例84

メチル2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボキシレート

実施例2と同様の方法 (方法4) により、参考例125で得られたメチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボキシレート (3.16 g, 8.56 mmol) から題記化合物 (1.82 g, 38%) を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点151-153℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 3061, 3032, 2948, 2816, 1705, 1618, 1583, 1508, 1493, 1472 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-1.85 (6H, m), 1.85-2.02 (2H, m), 2.04-2.26 (2H, m), 2.40 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.70-2.85 (2H, m), 3.38-3.54 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 5.53 (1H, s), 7.20-7.40 (10H, m), 7.44 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.33 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 8.85 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

元素分析値: $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 70.44; H, 7.20; N, 7.70.

実測値 (%): C, 70.34; H, 6.40; N, 7.84.

【0368】実施例85

メチル2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート

実施例2と同様の方法 (方法4) により、参考例126で得られたメチル1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート (1.70 g, 4.79 mmol) から題記化合物 (1.78 g, 69%) を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点192-194℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 2949, 1701, 1622, 1586, 1508, 1493 cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56-1.98 (8H, m), 2.04-2.20 (2H, m), 2.38 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.70-2.85 (2H, m), 3.36-3.50 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.19 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 5.52 (1H, s), 7.20-7.38 (10H, m), 7.83-7.90 (2H, m), 8.23 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5$ として

計算値 (%): C, 70.96; H, 6.51; N, 7.76.

実測値 (%): C, 70.65; H, 6.56; N, 7.57.

【0369】実施例86

メチル 2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-アセテート

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例127で得られたメチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-アセテート (3.16 g, 8.56 mmol) から題記化合物 (1.82 g, 38%) を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3027, 2944, 1699, 1622, 1586, 1508, 1493 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-1.84 (6H, m), 1.84-2.01 (2H, m), 2.06-2.22 (2H, m), 2.38 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.70-2.84 (2H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.71 (2H, d, $J=21.2$ Hz), 4.10 (2H, t, $J=8.2$ Hz), 5.53 (1H, s), 7.18-7.38 (11H, m), 7.65 (1H, d, $J=8.4$, 2.2 Hz), 8.11 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 70.64; H, 6.75; N, 7.49.

実測値 (%): C, 70.69; H, 6.75; N, 6.95.

【0370】実施例87

メチル 2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-イル]-2-メチルプロピオネート塩酸塩

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例128で得られたメチル 2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-イル]-2-メチルプロピオネート (2.00 g, 5.03 mmol) から題記化合物の遊離塩 (1.82 g, 38%) を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点148-150°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 2948, 1730, 1698, 1622, 1586, 1507, 1474 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62 (6H, s), 1.52-1.84 (6H, m), 1.84-2.00 (2H, m), 2.02-2.22 (2H, m), 2.37 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.70-2.84 (2H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 3.65 (3H, s), 4.10 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 5.52 (1H, s), 7.16-7.38 (11H, m), 7.66 (1H, dd, $J=8.8$, 2.2 Hz), 8.18 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.22 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.9\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 70.07; H, 7.19; N, 7.00.

実測値 (%): C, 70.06; H, 7.23; N, 7.00.

本品 (870 mg, 1.49 mmol) を酢酸エチル (5.00 ml) に溶解し、4N塩化水素の酢酸エチル溶液 (1.00 ml) を加え、題記化合物 (857 mg, 93%) を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点223-225°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3500-2300, 2949, 1698, 1620, 1586, 1507, 1474 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (6H, s), 1.60-2.10 (6H, m), 2.24-2.46 (2H, m), 2.84-3.12 (4H, m), 3.20-3.36 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.74-3.82 (1H, m), 3.96-4.10 (2H, m), 5.34 (1H, s), 7.08-7.14 (11H, m), 7.56-7.66 (1H, m), 8.09 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 12.12 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 67.00; H, 6.88; N, 6.70.

実測値 (%): C, 66.86; H, 6.83; N, 6.71.

【0371】実施例88

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-5-カルボン酸

実施例47と同様の方法により、実施例83で得られたメチル 2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-5-カルボキシレート (600 mg, 1.11 mmol) から題記化合物 (584 mg, 100%) を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3700-2300, 3179, 3029, 2949 1694, 1593, 1499 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68-2.10 (8H, m), 2.22-2.42 (2H, m), 2.86-3.00 (2H, m), 3.00-3.30 (4H, m), 3.72-3.86 (1H, m), 4.14 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 5.46 (1H, s), 7.14-7.44 (12H, m), 7.71 (1H, t, $J=7.8$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.9\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 68.47; H, 6.45; N, 7.72.

実測値 (%): C, 68.73; H, 6.67; N, 7.32.

【0372】実施例89

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボン酸

実施例47と同様の方法により、実施例84で得られたメチル 2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボキシレート (1.63 g, 3.01 mmol) から題記化合物 (920 mg, 58%) を合成した。メタノール-クロロホルムから再結晶して融点161-163°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3700-2700, 3187, 3058, 3029, 2951 1698, 1615, 1563, 1493, 1472 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.86-2.00 (4H, m), 2.95-3.34 (10H, m), 3.60-3.72 (1H, m), 4.02-4.16 (2H, m), 5.51 (1H, s), 7.10-7.40 (11H, m), 8.14 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.60 (1H, s).

元素分析値: $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値(%) : C, 67.13; H, 6.54; N, 7.58.

実測値(%) : C, 67.12; H, 6.69; N, 7.46.

【0373】実施例90

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボン酸

実施例47と同様の方法により、実施例85で得られたメチル 2,4-ジオキソ-1-[4-(4-シフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート (780 mg, 1.44 mmol) から題記化合物 (309 mg, 41%) を合成した。メタノール-酢酸エチルから再結晶して融点177-179℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 3300-2050, 3029, 1694, 1615, 1566, 1508 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.50-2.30 (8H, m), 3.04-3.18 (4H, m), 3.34-3.53 (2H, m), 3.76-3.88 (1H, m), 4.10-4.24 (2H, m), 5.45 (1H, s), 7.20-7.38 (10H, m), 7.72 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.95 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.21 (1H, bs), 8.60 (1H, s).

元素分析値: $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値(%) : C, 67.57; H, 6.51; N, 7.63.

実測値(%) : C, 67.43; H, 6.22; N, 7.65.

【0374】実施例91

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-酢酸

実施例47と同様の方法により、実施例86で得られたメチル 2,4-ジオキソ-1-[4-(4-シフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-アセテート (1.00 g, 1.80 mmol) から題記化合物 (946 mg, 97%) を無定形品として得た。

IR (KBr): 3700-2300, 3167, 3029, 2935 1694, 1620, 1586, 1505, 1474 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42-1.82 (6H, m), 1.86-2.05 (2H, m), 2.05-2.25 (2H, m), 2.74-2.92 (2H, m), 2.94-3.24 (2H, m), 3.58-3.80 (5H, m), 5.44 (1H, s), 7.00 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.16-7.44 (10H, m), 7.68 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.10 (1H, s), 8.60 (1H, s).

元素分析値: $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値(%) : C, 65.51; H, 6.87; N, 7.16.

実測値(%) : C, 66.00; H, 6.73; N, 6.51.

【0375】実施例92

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-カルボニトリル

実施例61と同様の方法により、ベンジルブロミドの代わりに臭化シアン (657 mg, 6.20 mmol) を用いて、実施例2で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン (2.50 g, 5.17 mmol) から題記化合物 (1.69 g, 64%) を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点10

6-107℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 2946, 2265, 1744, 1709, 1607, 1493, 1478 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-1.86 (6H, m), 1.86-2.03 (2H, m), 2.03-2.22 (2H, m), 2.39 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.70-2.84 (2H, m), 3.38-3.54 (1H, m), 4.18 (2H, t, $J=8.2$ Hz), 5.53 (1H, s), 7.18-7.46 (11H, m), 7.51 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.25 (1H, d, $J=8.0$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$ として

計算値(%) : C, 73.21; H, 6.34; N, 11.02.

実測値(%) : C, 72.95; H, 6.14; N, 10.92.

【0376】実施例93

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレロニトリル

実施例61と同様の方法により、ベンジルブロミドの代わりに5-ブロモバレロニトリル (1.09 ml, 9.31 mmol) を用いて、実施例2で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン (3.00 g, 6.20 mmol) から題記化合物の遊離塩 (2.32 g, 66%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64-2.00 (12H, m), 2.06-2.20 (2H, m), 2.34-2.49 (4H, m), 2.70-2.83 (2H, m), 3.38-3.54 (1H, m), 4.08-4.20 (4H, m), 5.53 (1H, s), 7.20-7.40 (12H, m), 7.67 (1H, ddd, $J=8.8, 6.8, 2.0$ Hz), 8.22 (1H, dd, $J=8.0, 1.8$ Hz).

本品 (1.24 g, 2.20 mmol) を酢酸エチル (5.00 ml) に溶解し、4N塩化水素の酢酸エチル溶液 (1.00 ml) を加え、題記化合物 (848 mg, 64%) を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点119-121℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 3700-3150, 2932, 2250, 1698, 1655, 1609, 1485 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64-2.00 (6H, m), 2.24-2.50 (4H, m), 2.60-2.78 (2H, m), 2.96-3.18 (4H, m), 3.28-3.46 (2H, m), 3.52-3.70 (2H, m), 3.84-3.92 (1H, m), 4.06-4.24 (4H, m), 5.50 (1H, s), 7.20-7.44 (12H, m), 7.62-7.80 (1H, m), 8.22 (1H, d, $J=8.0$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ として

計算値(%) : C, 67.89; H, 7.00; N, 9.05.

実測値(%) : C, 67.79; H, 7.06; N, 9.06.

【0377】実施例94

エチル 2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレレート塩酸塩

実施例60の中間体として得られたエチル 2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレレート (2.04 g, 3.33 mmol) を酢酸エチル (5.00 ml) に溶解し、4N塩化水素の酢酸エチル溶液 (1.00 ml) を加え、題記化

合物 (1.89 g, 88%) を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3700-3150, 2938, 2647, 2585, 2514, 1728, 1699, 1651, 1609, 1485 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.65-1.78 (4H, m), 1.78-1.94 (2H, m), 1.94-2.20 (6H, m), 2.35 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.30-2.58 (2H, m), 3.00-3.24 (4H, m), 3.35-3.48 (2H, m), 3.84-3.92 (1H, m), 4.02-4.20 (4H, m), 4.11 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.44 (1H, s), 7.28-7.42 (12H, m), 7.69 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 8.21 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 11.58 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 64.95; H, 7.37; N, 6.14.

実測値 (%): C, 64.80; H, 7.08; N, 6.16.

【0378】実施例95

エチル 2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-ヘキサノエート塩酸塩

実施例2と同様の方法 (方法4) により、参考例150で得られたエチル 1-(4-ブプロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-ヘキサノエート (6.90 g, 15.7 mmol) から題記化合物の遊離塩 (7.68 g, 78%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.34-1.84 (12H, m), 1.84-1.98 (2H, m), 2.04-2.20 (2H, m), 2.30 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.37 (2H, t, $J=8.0$ Hz), 2.68-2.84 (2H, m), 3.38-3.74 (1H, m), 4.00-4.20 (6H, m), 5.53 (1H, s), 7.18-7.40 (12H, m), 7.65 (1H, t, $J=8.4$ Hz), 8.22 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

本品 (6.90 g, 15.7 mmol) を酢酸エチル (10.0 ml) に溶解し、4N塩化水素の酢酸エチル溶液 (2.00 ml) を加え、題記化合物 (7.68 g, 78%) を合成した。n-ヘキサンから再結晶して融点149-151°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3700-3150, 2938, 2649, 1728, 1701, 1655, 1609, 1485 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.32-1.50 (2H, m), 1.60-1.94 (8H, m), 1.94-2.20 (4H, m), 2.30 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.22-2.50 (2H, m), 2.95-3.20 (4H, m), 3.52-3.68 (1H, m), 4.00-4.22 (4H, m), 4.10 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.50 (1H, s), 7.18-7.42 (12H, m), 7.60-7.76 (1H, m), 8.22 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 12.47 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 68.18; H, 7.35; N, 6.28.

実測値 (%): C, 68.12; H, 7.48; N, 6.39.

【0379】実施例96

メチル 1-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]-1-シクロペンチルカルボキシレート塩酸塩

実施例2と同様の方法 (方法4) により、参考例152で得られたメチル 1-[1-(4-ブプロモブチル)-2,4-ジオキ

ソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]-1-シクロペンチルカルボキシレート (1.47 g, 3.47 mmol) から題記化合物 (2.01g, 95%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54-2.20 (14H, m), 2.36 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.38-2.52 (4H, m), 2.68-2.82 (2H, m), 3.37-3.52 (1H, m), 3.69 (3H, s), 4.07 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 5.52 (1H, s), 7.14-7.38 (12H, m), 7.63 (1H, ddd, $J=8.4, 7.0, 1.4$ Hz), 8.14 (1H, dd, $J=7.6, 1.6$ Hz).

本品 (2.01 g, 3.30 mmol) を酢酸エチル (5.00 ml) に溶解し、4N塩化水素の酢酸エチル溶液 (1.00 ml) を加え、題記化合物 (1.49 g, 70%) を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点178-180°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3700-3100, 2949, 1740, 1707, 1661, 1607, 1481 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70-2.14 (10H, m), 2.30-2.60 (6H, m), 2.92-3.22 (4H, m), 3.28-3.46 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.84-3.92 (1H, m), 4.04-4.16 (2H, m), 5.52 (1H, s), 7.12-7.40 (12H, m), 7.67 (1H, t, $J=8.4$ Hz), 8.15 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 12.14 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 67.17; H, 6.83; N, 6.54.

実測値 (%): C, 67.27; H, 6.96; N, 6.36.

【0380】実施例97

メチル 1-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]-1-シクロヘキシルカルボキシレート塩酸塩

実施例2と同様の方法 (方法4) により、参考例153で得られたメチル 1-[1-(4-ブプロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]-1-シクロヘキシルカルボキシレート (5.00 g, 11.4 mmol) から題記化合物 (1.07g, 15%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46-2.00 (18H, m), 2.00-2.25 (2H, m), 2.26-2.42 (2H, m), 2.69-2.84 (2H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 3.70 (3H, s), 4.00-4.10 (2H, m), 5.52 (1H, s), 7.16-7.38 (12H, m), 7.63 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.12 (1H, d, $J=7.6$ Hz).

本品 (1.07 g, 1.72 mmol) を酢酸エチル (5.00 ml) に溶解し、4N塩化水素の酢酸エチル溶液 (1.00 ml) を加え、題記化合物 (863 mg, 76%) の無定形晶を得た。

IR (KBr): 3343, 2936, 2670, 1738, 1703, 1661, 1607, 1481 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-2.58 (18H, m), 2.80-3.26 (4H, m), 3.26-3.42 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.80-3.92 (1H, m), 4.08-4.30 (2H, m), 5.43 (1H, s), 7.16-7.42 (12H, m), 7.67 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 8.13 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 12.02 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 63.10; H, 7.39; N, 5.81.

実測値 (%): C, 62.96; H, 7.36; N, 5.65.

【0381】実施例98

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-ヘキサノ酸

実施例47と同様の方法により、実施例95で得られたエチル 2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-ヘキサノエート (6.68 g, 10.7 mmol) から題記化合物 (5.83 g, 91%) を合成した。n-ヘキサン-イソプロピルエーテルから再結晶して融点155-157℃の無色結晶を得た。

IR (KBr): 3700-3150, 2926, 2855, 1701, 1655, 1609, 1485 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.40 (4H, m), 1.48-2.12 (6H, m), 2.19 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.52-2.64 (2H, m), 2.80-3.00 (4H, m), 3.56-3.68 (1H, m), 4.18 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 4.15-4.30 (2H, m), 5.45 (1H, s), 7.13 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.18-7.40 (11H, m), 7.64 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 8.24 (1H, d, $J=8.0$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 70.02; H, 7.38; N, 6.80.

実測値 (%): C, 69.96; H, 7.09; N, 6.73.

【0382】実施例99

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-オクタノ酸

実施例2と同様の方法 (方法4) により、参考例151で得られたエチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-オクタノエート (5.00 g, 10.7 mmol) から題記化合物のエチルエステル (2.60 g, 37%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.30-1.43 (6H, m), 1.54-1.84 (10H, m), 1.84-1.98 (2H, m), 2.04-2.19 (2H, m), 2.28 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.38 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.69-2.82 (2H, m), 3.38-3.53 (1H, m), 4.00-4.18 (6H, m), 5.53 (1H, s), 7.18-7.36 (12H, m), 7.65 (1H, ddd, $J=8.8, 7.0, 1.4$ Hz), 8.22 (1H, dd, $J=8.0, 1.4$ Hz).

本品 (2.60 g, 3.98 mmol) から実施例47と同様の方法により題記化合物 (2.18 g, 88%) を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3700-3150, 2932, 1701, 1655, 1609, 1485 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46-2.15 (18H, m), 2.21 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.64-3.00 (6H, m), 3.58-3.70 (1H, m), 4.04-4.20 (4H, m), 5.47 (1H, s), 7.12-7.42 (12H, m), 7.65 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 8.22 (1H, d, $J=8.0$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 68.18; H, 7.35; N, 6.28.

実測値 (%): C, 68.12; H, 7.48; N, 6.39.

【0383】実施例100

1-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]-1-シクロヘキシルカルボン酸

実施例2と同様の方法 (方法4) により、参考例154で得られた1-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]-1-シクロヘキシルカルボン酸 (2.35 g, 5.55 mmol) から題記化合物 (207 mg, 6.1%) を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3200-2100, 2934, 2861, 1703, 1659, 1607, 1495, 1481 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32-2.10 (14H, m), 2.22-2.28 (2H, m), 2.30-2.52 (2H, m), 2.68-3.40 (6H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 4.18-4.40 (2H, m), 5.44 (1H, s), 7.06 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.12-7.42 (11H, m), 7.56 (1H, t, $J=8.2$ Hz), 8.12 (1H, d, $J=7.6$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 2.6\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 67.68; H, 7.40; N, 6.40.

実測値 (%): C, 67.59; H, 7.51; N, 6.32C.

【0384】実施例101

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-吉草酸

実施例2と同様の方法 (方法4) により、参考例155で得られたエチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレレート (2.46 g, 5.55 mmol) から題記化合物のエチルエステル (2.41 g, 69%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.55-1.84 (10H, m), 1.84-2.00 (2H, m), 2.04-2.20 (2H, m), 2.30-2.42 (4H, m), 2.70-2.82 (2H, m), 3.38-3.54 (1H, m), 4.05-4.18 (6H, m), 5.53 (1H, s), 7.20-7.40 (12H, m), 7.85-7.94 (1H, m).

本品 (2.41 g, 3.83 mmol) から実施例47と同様の方法により題記化合物 (2.12 g, 92%) を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3700-3150, 2938, 1701, 1655, 1601, 1559, 1505, 1480 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45-2.15 (12H, m), 2.21 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.64-3.00 (6H, m), 3.55-3.70 (1H, m), 4.17 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.20-4.30 (2H, m), 5.44 (1H, s), 7.13 (1H, dd, $J=9.0, 4.4$ Hz), 7.18-7.44 (11H, m), 7.91 (1H, dd, $J=8.0, 3.0$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_5\text{F} \cdot 1.8\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 66.29; H, 6.93; N, 6.63.

実測値 (%): C, 66.57; H, 6.82; N, 6.24.

【0385】実施例102

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-

3-吉草酸塩酸塩

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例156で得られたエチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-オクタノエート(3.14 g, 7.42 mmol)から題記化合物のエチルエステル(1.89g, 40%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.55-1.82 (12H, m), 1.82-2.00 (2H, m), 2.02-2.20 (2H, m), 2.32-2.44 (2H, m), 2.70-2.84 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.04-4.18 (6H, m), 5.52 (1H, s), 7.20-7.40 (12H, m), 7.66 (1H, s).

本品(1.89 g, 2.94 mmol)から実施例47と同様の方法により題記化合物の遊離塩を油状物として得た。これを酢酸エチル(5.00 ml)に溶解し、4N塩化水素の酢酸エチル溶液(1.00 ml)を加え、題記化合物(1.54 g, 81%)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3500-2400, 2948, 1698, 1651, 1559, 1505, 1480 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-2.30 (14H, m), 2.48-2.62 (2H, m), 2.84-2.96 (4H, m), 3.62-3.71 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.21 (2H, t, $J=5.2$ Hz), 4.22-4.34 (2H, m), 5.44 (1H, s), 7.08 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 7.18-7.34 (11H, m), 7.70 (1H, d, $J=3.0$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{HCl} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ として
計算値(%): C, 64.71; H, 6.94; N, 6.29.

実測値(%): C, 64.42; H, 6.58; N, 6.04.

【0386】実施例103

エチル2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレレート

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例157で得られたエチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレレート(4.10 g, 8.72 mmol)から題記化合物(3.77 g, 66%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.60-1.88 (10H, m), 1.88-2.05 (2H, m), 2.10-2.30 (2H, m), 2.32-2.48 (4H, m), 2.72-2.86 (2H, m), 3.44-3.58 (1H, m), 4.06-4.22 (4H, m), 4.13 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.53 (1H, s), 7.20-7.40 (10H, m), 7.56 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.49 (1H, dd, $J=9.0$, 2.6 Hz), 9.08 (1H, d, $J=1.6$ Hz).

【0387】実施例104

6-アミノ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-吉草酸

実施例39と同様の方法により、実施例103で得られたエチル 2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレレート(2.57 g, 3.91 mmol)から題記

化合物のエチルエステル(1.83 g, 75%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.56-1.84 (10H, m), 1.84-2.02 (2H, m), 2.06-2.22 (2H, m), 2.30-2.44 (4H, m), 2.70-2.84 (2H, m), 3.40-3.54 (1H, m), 3.72 (2H, bs), 4.02-4.18 (6H, m), 5.53 (1H, s), 7.01 (1H, dd, $J=8.8$, 2.4 Hz), 7.03-7.29 (11H, m), 7.37 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

本品(1.83 g, 2.92 mmol)から実施例47と同様の方法により題記化合物(1.67 g, 96%)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3345, 3220, 2955, 1690, 1645, 1590, 1508, 1487 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48-2.02 (12H, m), 2.16 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 2.12-2.34 (2H, m), 2.68-2.84 (2H, m), 2.90-3.16 (2H, m), 3.04 (2H, bs), 3.66-3.78 (1H, m), 4.06-4.22 (4H, m), 5.44 (1H, s), 6.96-7.02 (2H, m), 7.20-7.36 (10H, m), 7.48 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 2.0\text{H}_2\text{O}$ として

計算値(%): C, 66.23; H, 7.30; N, 8.83.

実測値(%): C, 66.08; H, 7.10; N, 8.42.

【0388】実施例105

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-吉草酸

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例160で得られたエチル 1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレレート(3.31 g, 7.50 mmol)から題記化合物のエチルエステル(3.60 g, 77%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.60-2.42 (16H, m), 2.42-2.54 (2H, m), 2.66-2.92 (2H, m), 3.44-3.56 (1H, m), 4.00-4.16 (4H, m), 4.12 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.51 (1H, s), 7.08-7.40 (12H, m), 7.47 (1H, s).

本品(910 mg, 1.45 mmol)から実施例47と同様の方法により題記化合物(696 mg, 80%)を合成した。エチルエーテルから再結晶して融点234-236°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3600-2000, 2963 2944, 1694, 1647, 1584, 1491 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.50-2.04 (12H, m), 2.10-2.32 (2H, m), 2.25 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.90-3.58 (4H, m), 3.62-3.74 (1H, m), 4.02-4.22 (4H, m), 5.47 (1H, s), 7.06 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.24-7.40 (11H, m), 7.64 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値(%): C, 67.07; H, 7.08; N, 6.70.

実測値(%): C, 67.15; H, 6.93; N, 6.67.

【0389】実施例106

6-ベンジルオキシ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-吉草酸

実施例105で得られたエチル 2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレレート (1.34 g, 2.13 mmol) 及び炭酸カリウム (354 mg, 2.56 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (50.0 ml) 懸濁液にベンジルブロミド (305ml, 2.56 mmol) を滴下し、反応混合物を室温で18.5時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥 (MgSO₄) 後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (5:1, v/v) で溶出して題記化合物のエチルエステル (450 mg, 29%) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.48-1.80 (10H, m), 1.84-2.00 (2H, m), 2.06-2.28 (2H, m), 2.28-2.45 (4H, m), 2.68-2.84 (2H, m), 3.36-3.56 (1H, m), 4.02-4.18 (4H, m), 4.11 (2H, q, J=7.4 Hz), 5.12 (2H, s), 5.52 (1H, s), 7.22-7.45 (17H, m), 7.74 (1H, d, J=2.6 Hz).

本品 (450 mg, 0.627 mmol) から実施例47と同様の方法により題記化合物 (445 mg, ほぼ100%) を無定形品として得た。

IR (KBr): 3700-2800, 3061, 3031, 2938 2870, 2523, 1698, 1651, 1593, 1476cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.56-2.08 (10H, m), 2.31 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.26-2.44 (2H, m), 2.85-2.98 (2H, m), 2.98-3.18 (2H, m), 3.18-3.34 (2H, m), 3.75-3.84 (1H, m), 4.14 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.19 (2H, t, J=5.4 Hz), 5.13 (2H, s), 5.44 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.24-7.48 (11H, m), 7.77 (1H, d, J=3.0 Hz).

元素分析値: C₄₂H₄₇N₃O₅ · 3.2H₂Oとして

計算値 (%): C, 67.49; H, 7.20; N, 5.62.

実測値 (%): C, 67.38; H, 6.80; N, 5.40.

【0390】実施例107

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-6-メトキシカルボニルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-吉草酸

実施例106と同様の方法により、実施例105で得られたエチル 2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレレート (1.31 g, 2.09 mmol) から、ベンジルブロミドの代わりにメチル プロモアセート (237 ml, 2.50 mmol) を用いて題記化合物のエチルエステル (990 mg, 68%) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.55-1.85 (10H, m), 1.85-2.02 (2H, m), 2.08-2.28 (2H, m), 2.32-2.46 (4H, m), 2.70-2.84 (2H, m), 3.42-3.54 (1

H, m), 3.82 (3H, s), 4.04-4.20 (4H, m), 4.12 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.71 (2H, s), 5.52 (1H, s), 7.20-7.40 (12H, m), 7.60 (1H, d, J=2.6 Hz).

本品 (990 mg, 1.41 mmol) から実施例47と同様の方法により題記化合物 (885 mg, 96%) を無定形品として得た。

IR (KBr): 3700-3300, 2940, 2529, 1694, 1651, 1597, 1555, 1505, 1478 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.56-2.08 (12H, m), 2.08-2.32 (4H, m), 2.90-3.20 (4H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 4.02-4.20 (6H, m), 5.43 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.20-7.38 (11H, m), 7.57 (1H, d, J=2.2 Hz).

元素分析値: C₃₇H₄₃N₃O₈ · 3.2H₂Oとして

計算値 (%): C, 62.12; H, 6.96; N, 5.87.

実測値 (%): C, 62.01; H, 6.58; N, 5.54.

【0391】実施例108

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-6-(3-エトキシカルボニルプロポキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-吉草酸塩酸塩

実施例106と同様の方法により、実施例105で得られたエチル 2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-バレレート (1.53 g, 2.44 mmol) から、ベンジルブロミドの代わりにエチル プロモブチレート (523 ml, 3.66 mmol) を用いて題記化合物のエチルエステル (1.38 g, 76%) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (6H, t, J=7.4 Hz), 1.56-1.83 (10H, m), 1.83-2.00 (2H, m), 2.06-2.22 (4H, m), 2.32-2.44 (4H, m), 2.51 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.68-2.82 (2H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 4.02-4.22 (12H, m), 5.52 (1H, s), 7.20-7.40 (12H, m), 7.62 (1H, s).

本品 (1.38 g, 1.86 mmol) から実施例47と同様の方法により題記化合物の遊離塩を油状物として得た。これを酢酸エチル (5.00 ml) に溶解し、4N塩化水素の酢酸エチル溶液 (1.00 ml) を加え、題記化合物 (1.38 g, ほぼ100%) を無定形品として得た。

IR (KBr): 3400-2300, 2948, 1696, 1651, 1505, 1474 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-2.06 (14H, m), 2.18-2.40 (4H, m), 2.89-3.02 (2H, m), 3.02-3.20 (2H, m), 3.22-3.44 (2H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 3.96 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.04-4.20 (4H, m), 5.43 (1H, s), 7.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.16-7.42 (11H, m), 7.59 (1H, s).

元素分析値: C₃₉H₄₇N₃O₈ · HCl · 2.2H₂Oとして

計算値 (%): C, 61.48; H, 6.93; N, 5.52.

実測値 (%): C, 61.45; H, 6.37; N, 5.11.

【0392】実施例109

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-N-メトキシカルボニルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-アセトアミド塩酸塩

実施例50で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸(1.20 g, 2.22 mmol)及びグリシンメチルエステル塩酸塩(278 mg, 2.66 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20.0 ml)溶液に、シアノりん酸ジエチル(425 ml, 2.66 mmol)及びトリエチルアミン(926 ml, 6.65 mmol)を順次加え、反応混合物を室温で17時間かき混ぜた。溶媒を減圧下に留去し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(5:1, v/v)で溶出して題記化合物のメチルエステル(883 mg, 65%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.54-1.84 (6H, m), 1.84-1.98 (2H, m), 2.00-2.16 (2H, m), 2.38 (2H, t, J=8.8 Hz), 2.68-2.82 (2H, m), 3.48-3.52 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.04-4.20 (4H, m), 4.82 (2H, s), 5.53 (1H, s), 6.30 (1H, bs), 7.18-7.38 (12H, m), 7.68 (1H, ddd, J=7.4, 5.4, 2.0 Hz), 8.23 (1H, dd, J=8.2, 1.4 Hz).

本品(399 mg, 0.650 mmol)を酢酸エチル(5.00 ml)に溶解し、4N塩化水素の酢酸エチル溶液(1.00 ml)を加え、題記化合物(275 mg, 65%)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 2938, 1748, 1661, 1609, 1547, 1485 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70-2.82 (8H, m), 2.94-3.20 (4H, m), 3.30-3.42 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.80-3.90 (1H, m), 3.92-4.28 (4H, m), 4.81 (2H, s), 5.43 (1H, s), 6.60 (1H, bs), 7.16-7.40 (12H, m), 7.60-7.76 (1H, m), 8.21 (1H, d, J=7.6 Hz), 11.79 (1H, bs).

元素分析値: C₃₅H₄₄N₄O₆ · HCl · 1.0H₂Oとして

計算値(%): C, 63.01; H, 6.50; N, 8.40.

実測値(%): C, 62.98; H, 6.38; N, 8.16.

【0393】実施例110

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-N-エトキシカルボニルメチル-N-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-アセトアミド塩酸塩

実施例109と同様の方法により、実施例50で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸(1.20 g, 2.22 mmol)から、グリシンメチルエステル塩酸塩の代わりにザルコシンエチルエステル塩酸塩(408 mg, 2.66 mmol)を用いて題記化合物のエチルエステル(1.19 g, 83%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.50-1.84 (6H, m), 1.84-2.00 (2H, m), 2.00-2.18 (2H, m),

2.30-2.42 (2H, m), 2.68-2.82 (2H, m), 3.21 (3H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 4.04-4.20 (6H, m), 4.98 (2H, s), 5.52 (1H, s), 6.30 (1H, bs), 7.12-7.38 (12H, m), 7.66 (1H, t, J=5.6 Hz), 8.22 (1H, d, J=7.8 Hz).

本品(561 mg, 0.875 mmol)を酢酸エチル(5.00 ml)に溶解し、4N塩化水素の酢酸エチル溶液(1.00 ml)を加え、題記化合物(362 mg, 61%)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点170-172°Cの無色結晶を得た。IR (KBr): 2936, 2800-2300, 1744, 1707, 1661, 1609, 1485 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.80-2.12 (8H, m), 2.32-2.58 (2H, m), 2.96-3.22 (4H, m), 3.17 (3H, s), 3.28-3.40 (2H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.00-4.30 (6H, m), 4.96 (2H, s), 5.44 (1H, s), 7.18-7.40 (12H, m), 7.70 (1H, t, J=7.6 Hz), 8.23 (1H, d, J=8.0 Hz).

元素分析値: C₃₇H₄₄N₄O₆ · HCl · 0.4H₂Oとして

計算値(%): C, 64.93; H, 6.74; N, 8.19.

実測値(%): C, 64.74; H, 6.79; N, 8.27.

【0394】実施例111

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-N-(2-エトキシカルボニルエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-アセトアミド塩酸塩

実施例109と同様の方法により、実施例50で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-酢酸(1.20 g, 2.22 mmol)から、グリシンメチルエステル塩酸塩の代わりにb-アラニンエチルエステル塩酸塩(408 mg, 2.66 mmol)を用いて題記化合物のエチルエステル(1.06g, 65%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.54-1.84 (6H, m), 1.84-2.00 (2H, m), 2.04-2.20 (2H, m), 2.37 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.54 (2H, t, J=5.8 Hz), 2.68-2.82 (2H, m), 3.38-3.62 (3H, m), 4.00-4.22 (4H, m), 4.72 (2H, s), 5.53 (1H, s), 6.35 (1H, bs), 7.18-7.38 (12H, m), 7.68 (1H, ddd, J=8.8, 7.0, 1.8 Hz), 8.22 (1H, dd, J=8.0, 1.4 Hz).

本品(448 mg, 0.699 mmol)を酢酸エチル(5.00 ml)に溶解し、4N塩化水素の酢酸エチル溶液(1.00 ml)を加え、題記化合物(313 mg, 66%)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点123-124°Cの無色結晶を得た。IR (KBr): 2936, 2800-2300, 1728, 1705, 1659, 1611, 1551, 1485 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.27 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.78-2.16 (6H, m), 2.34-2.56 (2H, m), 2.51 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.92-3.20 (4H, m), 3.30-3.42 (2H, m), 3.44-3.58 (2H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.16-4.28 (2H, m), 4.15 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.71 (2H, s), 5.43 (1H, s), 6.42 (1H, bs), 7.18-7.40 (12H, m), 7.71 (1H, t, J=

7.2 Hz), 8.23 (1H, d, J=7.6 Hz), 11.97 (1H, bs).

元素分析値: $C_{37}H_{44}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 1.6H_2O$ として

計算値(%): C, 62.94; H, 6.88; N, 7.94.

実測値(%): C, 62.92; H, 6.69; N, 7.90.

【0395】実施例112

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-N-メトキシカルボニルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-プロピオンアミド塩酸塩

実施例109と同様の方法により、実施例52で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-プロピオン酸(1.30 g, 2.34 mmol)から、題記化合物のメチルエステル(1.39g, 95%)を油状物として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.56-1.84 (6H, m), 1.84-2.00 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 2.35 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.72 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.68-2.82 (2H, m), 3.38-3.52 (1H, m), 3.72 (3H, s), 4.00-4.18 (4H, m), 4.42 (2H, t, J=7.0 Hz), 5.53 (1H, s), 6.60 (1H, bs), 7.20-7.38 (12H, m), 7.67 (1H, ddd, J=8.6, 7.0, 1.6 Hz), 8.22 (1H, dd, J=8.2, 1.6 Hz).

本品(616 mg, 0.983 mmol)を酢酸エチル(5.00 ml)に溶解し、4N塩化水素の酢酸エチル溶液(1.00 ml)を加え、題記化合物(380 mg, 58%)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 2937, 1740, 1699, 1655, 1609, 1549, 1485 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.72-2.20 (6H, m), 2.20-2.46 (2H, m), 2.65-2.80 (4H, m), 2.90-3.72 (4H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.03 (2H, d, J=4.8 Hz), 4.18-4.30 (2H, m), 4.34-4.48 (2H, m), 5.41 (1H, s), 7.10-7.42 (12H, m), 7.67 (1H, t, J=8.4 Hz), 8.22 (1H, d, J=7.4 Hz), 10.96 (1H, bs).

元素分析値: $C_{36}H_{42}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 2.6H_2O$ として

計算値(%): C, 60.90; H, 6.84; N, 7.89.

実測値(%): C, 60.89; H, 6.65; N, 8.11.

【0396】実施例113

N-カルボキシルメチル-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-アセトアミド

実施例47と同様の方法により、実施例109で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-N-メトキシカルボニルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-アセトアミド(740 mg, 1.21 mmol)から題記化合物(690 mg, 95%)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3700-3150, 3031, 2934, 1701, 1655, 1609, 1485 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.70-2.06 (2H, m), 2.38-2.58 (2H, m), 2.69-2.80 (2H, m), 2.90-3.10 (2H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 3.74-3.86 (1H, m), 3.77 (2H, d, J=4.0

Hz), 4.30-4.40 (2H, m), 4.79 (2H, s), 5.41 (1H, s), 6.60 (1H, bs), 7.16-7.44 (12H, m), 7.69 (1H, t, J=8.4 Hz), 8.28 (1H, d, J=7.8 Hz).

元素分析値: $C_{34}H_{38}N_4O_6 \cdot 0.9H_2O$ として

計算値(%): C, 66.41; H, 6.52; N, 9.11.

実測値(%): C, 66.48; H, 6.88; N, 8.89.

【0397】実施例114

N-カルボキシルメチル-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-N-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-アセトアミド

実施例47と同様の方法により、実施例110で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-N-エトキシカルボニルメチル-N-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-アセトアミド(626 mg, 0.977 mmol)から題記化合物(362 mg, 61%)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3700-3100, 2957, 1705, 1661, 1609, 1485 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.56-2.38 (8H, m), 2.80-3.15 (6H, m), 3.20 (3H, s), 3.70-3.82 (1H, m), 3.95 (2H, s), 4.02-4.15 (2H, m), 4.92 (2H, s), 5.44 (1H, s), 7.06 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.13-7.42 (11H, m), 7.51 (1H, t, J=7.4 Hz), 8.02 (1H, d, J=7.2 Hz).

元素分析値: $C_{35}H_{40}N_4O_6 \cdot 2.7H_2O$ として

計算値(%): C, 63.56; H, 6.92; N, 8.47.

実測値(%): C, 63.63; H, 6.69; N, 8.04.

【0398】実施例115

N-(2-カルボキシルエチル)-カルボキシルメチル-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-N-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-アセトアミド

実施例47と同様の方法により、実施例111で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-N-(2-エトキシカルボニルエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-アセトアミド(950 mg, 1.55 mmol)から題記化合物(515 mg, 54%)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3700-3150, 2938, 1701, 1655, 1642, 1580, 1522, 1485 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.58-2.14 (6H, m), 2.28-2.40 (4H, m), 2.62-3.26 (6H, m), 3.38-3.52 (4H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 4.24-4.32 (2H, m), 4.73 (2H, s), 5.44 (1H, s), 6.79 (1H, bs), 7.10-7.38 (12H, m), 7.68 (1H, t, J=9.0 Hz), 8.27 (1H, d, J=9.6 Hz).

元素分析値: $C_{35}H_{40}N_4O_6 \cdot 0.5H_2O$ として

計算値(%): C, 67.61; H, 6.65; N, 9.01.

実測値(%): C, 67.69; H, 7.19; N, 8.98.

【0399】実施例116

N-カルボキシルメチル-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ

キナゾリン-3-プロピオンアミド塩酸塩

実施例47と同様の方法により、実施例112で得られた2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-N-メトキシカルボニルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-プロピオンアミド(775 mg, 1.24 mmol)から題記化合物の遊離塩を油状物として得た。これを酢酸エチル(5.00 ml)に溶解し、4N塩化水素の酢酸エチル溶液(1.00 ml)を加え、題記化合物(274 mg, 34%)を無定形品として得た。

IR (KBr): 3700-3150, 2936, 1740, 1699, 1655, 1609, 1543, 1485 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70-3.24 (14H, m), 3.70 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 3.86-3.92 (1H, m), 3.98-4.06 (2H, m), 4.10-4.32 (2H, m), 4.32-4.48 (2H, m), 5.44 (1H, s), 7.10-7.42 (12H, m), 7.60-7.78 (1H, m), 8.22 (1H, d, $J=6.6$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot \text{HCl} \cdot 2.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値(%): C, 61.02; H, 6.64; N, 8.13.

実測値(%): C, 60.97; H, 6.92; N, 8.53.

【0400】実施例117

2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]エトキシ酢酸

実施例2と同様の方法(方法4)により、参考例165で得られたエチル 2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]エトキシアセテート(1.71 g, 4.00 mmol)から題記化合物のエチルエステル(1.51 g, 62%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.50-1.85 (6H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.06-2.22 (2H, m), 2.38 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.70-2.84 (2H, m), 3.36-3.52 (1H, m), 3.87 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 4.06-4.22 (6H, m), 4.36 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 5.53 (1H, s), 7.18-7.40 (12H, m), 7.66 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 8.22 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

本品(1.51 g, 2.46 mmol)から実施例47と同様の方法により題記化合物(1.36 g, 95%)を無定形品として得た。

IR (KBr): 3700-3150, 2948, 1699, 1659, 1609, 1485 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-2.10 (6H, m), 2.26-2.46 (2H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.88-3.06 (2H, m), 3.06-3.24 (2H, m), 3.68-3.80 (1H, m), 3.85 (2H, t, $J=4.4$ Hz), 3.93 (2H, s), 4.22-4.36 (2H, m), 4.40 (2H, t, $J=4.4$ Hz), 5.42 (1H, s), 6.52 (1H, bs), 7.10 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.18-7.40 (11H, m), 7.63 (1H, dd, $J=8.4$, 7.2, 1.2 Hz), 8.26 (1H, d, $J=7.0$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 2.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値(%): C, 64.93; H, 7.02; N, 6.68.

実測値(%): C, 64.89; H, 6.61; N, 6.45.

【0401】実施例118

2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル塩酸塩

実施例27と同様の方法により、参考例194で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル(0.54 g, 1.22 mmol)から題記化合物の遊離塩(0.69 g, 90%)を油状物として得た。

IR (KBr): 2942, 1744, 1705, 1663, 1603 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.82 (6H, s), 1.40-1.95 (8H, m), 2.04-2.17 (2H, m), 2.29-2.36 (2H, m), 2.69-2.79 (2H, m), 3.38-3.48 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.11-4.24 (4H, m), 5.51 (1H, s), 7.15-7.36 (12H, m, ArH), 7.73 (1H, dd, $J=5.6$ Hz, 4.0 Hz).

本品(0.69 g)を酢酸エチル(3.0 ml)に溶解し、4N 塩化水素の酢酸エチル溶液(0.35 ml)を加え濃縮した。残渣を五酸化リンの存在下、50℃で乾燥して題記化合物(0.61 g, 82%)を無定形品として得た。

IR (KBr): 3405, 2980, 2938, 2475, 2375, 1740, 1705, 1659, 1603 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.10 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.50-2.22 (8H, m), 1.69 (6H, s), 2.80-3.75 (7H, m), 3.95 (3H, s), 3.99-4.09 (4H, m), 5.68 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 7.25-7.59 (13H, m, ArH).

元素分析値: $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$

計算値(%): C, 66.01; H, 7.04; N, 6.24

実測値(%): C, 66.25; H, 7.21; N, 6.29

【0402】実施例119

2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-6-(1-ピロリル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル塩酸塩

実施例27と同様の方法により、参考例195で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-(1-ピロリル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸エチル(0.44 g, 0.92 mmol)から題記化合物の遊離塩(0.55 g, 90%)を油状物として得た。

IR (KBr): 2984, 2940, 2867, 2811, 2772, 1744, 1707, 1665, 1516 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.55-1.98 (8H, m), 1.85 (6H, s), 2.05-2.20 (2H, m), 2.38 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 2.71-2.82 (2H, m), 3.41-3.51 (1H, m), 4.05-4.12 (2H, m), 4.19 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.53 (1H, s), 6.37 (2H, t, $J=2.2$ Hz), 7.10 (2H, t, $J=2.2$ Hz), 7.21-7.37 (10H, m, ArH), 7.41 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 8.8 Hz), 8.14 (1H, d, $J=2.6$ Hz).

本品(0.55 g)を酢酸エチル(3.0 ml)に溶解し、4N 塩化水素の酢酸エチル溶液(0.35 ml)を加え濃縮した。残渣

を五酸化リンの存在下、50℃で乾燥して題記化合物(0.48 g, 82 %)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3400, 2980, 2938, 2485, 2400, 1736, 1705, 1663, 1626, 1597, 1514 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.14 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.55-2.25 (8H, m), 1.73 (6H, s), 2.80-3.75 (7H, m), 4.02-4.12 (4H, m), 5.68 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 6.30 (2H, t, $J=2.0$ Hz), 7.20-7.45 (12H, m, ArH), 7.60 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.96-8.04 (2H, m, ArH).

元素分析値: $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 67.83; H, 6.83; N, 7.91

実測値 (%): C, 68.08; H, 6.94; N, 7.61

【0403】実施例120

2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸塩酸塩

実施例27と同様の方法により、参考例196で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸フェナシル(0.54 g, 1.08 mmol)から題記化合物のフェナシルエステル(0.70 g, 94 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 3061, 3029, 2942, 2867, 2811, 2774, 1752, 1705, 1661, 1609 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53-2.00 (8H, m), 2.05-2.18 (2H, m), 2.33-2.40 (2H, m), 1.96 (6H, s), 2.70-2.78 (2H, m), 3.40-3.51 (1H, m), 4.04-4.11 (2H, m), 5.35 (2H, s), 5.52 (1H, s), 7.18-7.69 (16H, m, ArH), 7.88-7.93 (2H, m, ArH), 8.15 (1H, dd, $J=1.6$ Hz, 8.0 Hz).

本品(0.62 g, 0.90 mmol), 亜鉛末(0.90 g), 酢酸(9.0 ml)および水(1.0 ml)の混合物を室温で1時間激しくかきまぜた。亜鉛末を濾別したのち、濾液をクロロホルムで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(MgSO_4)した後、4N 塩化水素の酢酸エチル溶液(0.25 ml)を加え濃縮した。残渣をエチルエーテルで処理することにより題記化合物(0.48 g, 87 %)を無定形晶の粉末として得た。

IR (KBr): 2940, 2700, 2600, 1740, 1705, 1663, 1607 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.70 (6H, s), 1.55-2.20 (8H, m), 2.80-3.75 (7H, m), 4.02-4.11 (2H, m), 5.67 (1H, s), 7.21-7.50 (12H, m, ArH), 7.72-7.80 (1H, m, ArH), 8.00 (1H, dd, $J=1.3$ Hz, 7.7 Hz).

元素分析値: $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 66.38; H, 6.72; N, 6.83

実測値 (%): C, 66.45; H, 6.77; N, 6.78

【0404】実施例121

2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸塩酸塩

実施例27と同様の方法により、参考例197で得られ

た2-[1-(4-ブロモブチル)-6-メチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸フェナシル(0.77 g, 1.50 mmol)から題記化合物のフェナシルエステル(0.97 g, 92 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2942, 1752, 1705, 1661, 1624, 1595, 1510 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-2.45 (12H, m), 1.95 (6H, s), 2.38 (3H, s), 2.70-2.81 (2H, m), 3.40-3.51 (1H, m), 4.01-4.10 (2H, m), 5.34 (2H, s), 5.51 (1H, s), 7.16-7.61 (15H, m, ArH), 7.87-7.92 (3H, m, ArH).

実施例120と同様の方法により、本品(0.70 g, 1.00 mmol)から題記化合物(0.51 g, 82 %)を無定形晶の粉末として得た。

IR (KBr): 2940, 2506, 1736, 1701, 1663, 1624, 1595, 1510 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.69 (6H, s), 1.55-2.20 (8H, m), 2.90-3.70 (7H, m), 2.36 (3H, s), 4.02-4.10 (2H, m), 5.67 (1H, s), 7.21-7.41 (11H, m, ArH), 7.58 (1H, dd, $J=8.7$ Hz, 1.9 Hz), 7.80 (1H, d, $J=1.8$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$ として

計算値 (%): C, 67.78; H, 6.83; N, 6.78

実測値 (%): C, 67.92; H, 6.70; N, 6.75

【0405】実施例122

2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸塩酸塩

実施例27と同様の方法により、参考例198で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸フェナシル(1.44 g, 2.71 mmol)から題記化合物のフェナシルエステル(1.74 g, 89 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2942, 1753, 1705, 1659, 1601 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-2.00 (8H, m), 1.94 (6H, s), 2.03-2.40 (4H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.39-3.50 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.19-4.27 (2H, m), 5.33 (2H, s), 5.51 (1H, s), 7.15-7.61 (15H, m, ArH), 7.70-7.78 (1H, m, ArH), 7.87-7.92 (2H, m, ArH).

実施例120と同様の方法により、本品(1.44 g, 2.00 mmol)から題記化合物(1.17 g, 92 %)を無定形晶の粉末として得た。

IR (KBr): 2942, 2598, 2512, 1736, 1705, 1659, 1601 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.40-2.25 (8H, m), 1.68 (6H, s), 2.75-3.75 (7H, m), 3.94 (3H, s), 4.00-4.10 (2H, m), 5.67 (1H, s), 7.22-7.62 (13H, m, ArH).

元素分析値: $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{HCl}$ として

計算値 (%): C, 66.08; H, 6.65; N, 6.61

実測値 (%): C, 66.05; H, 6.84; N, 6.45

【0406】実施例123

2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-5-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸塩酸塩

実施例27と同様の方法により、参考例199で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-5-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸フェナシル(1.80 g, 3.47 mmol)から題記化合物のフェナシルエステル(1.70g, 69 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2942, 2813, 1752, 1713, 1669, 1618, 1599 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-1.97 (8H, m), 1.95 (6H, s), 2.03-2.17 (2H, m), 2.32-2.39 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.39-3.50 (1H, m), 4.02-4.10 (2H, m), 5.36 (2H, s), 5.52 (1H, s), 6.89 (1H, dd, $J=10.5$ Hz, 8.3 Hz), 7.09-7.62 (15H, m, ArH), 7.88-7.93 (2H, m, ArH).

実施例120と同様の方法により、本品(1.41 g, 2.00 mmol)から題記化合物(1.13 g, 91 %)を無定形晶の粉末として得た。

IR (KBr): 2934, 2708, 1736, 1709, 1667, 1618 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.68 (6H, s), 1.50-2.20 (8H, m), 2.80-3.73 (7H, m), 4.01-4.10 (2H, m), 5.67 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J=11.0$ Hz, 8.2Hz), 7.22-7.40 (11H, m, ArH), 7.68-7.79 (1H, m, ArH).

元素分析値: $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}$ HClとして

計算値 (%): C, 65.43; H, 6.30; N, 6.73

実測値 (%): C, 65.07; H, 6.25; N, 6.58

【0407】実施例124

2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸塩酸塩

実施例27と同様の方法により、参考例200で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸フェナシル(1.71 g, 3.29 mmol)から題記化合物のフェナシルエステル(2.06 g, 89 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2942, 2867, 2811, 1752, 1707, 1665, 1505 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55-1.98 (8H, m), 1.95 (6H, s), 2.05-2.17 (2H, m), 2.33-2.39 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.40-3.49 (1H, m), 4.02-4.09 (2H, m), 5.35 (2H, s), 5.52 (1H, s), 7.22-7.61 (15H, m, ArH), 7.81 (1H, dd, $J=8.1$ Hz, 2.7 Hz), 7.88-7.93 (2H, m, ArH).

実施例120と同様の方法により、本品(2.05 g, 2.90 mmol)から題記化合物(1.60 g, 88 %)を無定形晶の粉末として得た。

IR (KBr): 3027, 2938, 2600, 2515, 1734, 1705, 1663, 1505 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.70 (6H, s), 1.55-2.20 (8H,

m), 2.80-3.75 (7H, m), 4.02-4.10 (2H, m), 5.67 (1H, s), 7.20-7.40 (10H, m, ArH), 7.52-7.74 (3H, m, ArH).

元素分析値: $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}$ HClとして

計算値 (%): C, 65.43; H, 6.30; N, 6.73

実測値 (%): C, 65.21; H, 6.43; N, 6.52

【0408】参考例125

2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-6,7-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸塩酸塩

実施例27と同様の方法により、参考例201で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-6,7-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸フェナシル(1.94 g, 3.61 mmol)から題記化合物のフェナシルエステル(0.93 g, 36 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2942, 1752, 1709, 1667, 1524 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55-2.00 (8H, m), 1.94 (6H, s), 2.05-2.21 (2H, m), 2.34-2.41 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.41-3.52 (1H, m), 3.98-4.05 (2H, m), 5.35 (2H, s), 5.52 (1H, s), 7.21-7.63 (15H, m, ArH), 7.88-7.97 (2H, m, ArH).

実施例120と同様の方法により、本品(0.92 g, 1.27 mmol)から題記化合物(0.70 g, 86 %)を無定形晶の粉末として得た。

IR (KBr): 3063, 2934, 2614, 2514, 1740, 1709, 1665, 1636, 1522 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.69 (6H, s), 1.50-2.20 (8H, m), 2.80-3.75 (7H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 5.68 (1H, s), 7.24-7.40 (10H, m, ArH), 7.69-7.78 (1H, m, ArH), 7.91-8.00 (1H, m, ArH).

元素分析値: $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_2$ HClとして

実測値 (%): C, 63.60; H, 5.96; N, 6.54

計算値 (%): C, 63.45; H, 6.01; N, 6.31

【0409】実施例126

2-[6-クロロ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸塩酸塩

実施例27と同様の方法により、参考例202で得られた2-[6-クロロ-1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸フェナシル(1.07 g, 2.00 mmol)から題記化合物のフェナシルエステル(1.26 g, 87 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2942, 1752, 1707, 1667, 1609 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55-2.25 (10H, m), 1.95 (6H, s), 2.35-2.42 (2H, m), 2.71-2.82 (2H, m), 3.40-3.51 (1H, m), 4.01-4.09 (2H, m), 5.35 (2H, s), 5.52 (1H, s), 7.24-7.62 (15H, m, ArH), 7.88-7.93 (2H, m, ArH), 8.10 (1H, d, $J=2.6$ Hz).

実施例120と同様の方法により、本品(1.03 g, 1.43 mmol)から題記化合物(0.82 g, 90 %)を無定形晶の

粉末として得た。

IR (KBr): 2940, 2504, 1709, 1665, 1609 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.50-2.22 (8H, m), 1.68 (6H, s), 2.75-3.67 (7H, m), 4.03-4.12 (2H, m), 5.67 (1H, s), 7.21-7.50 (10H, m, ArH), 7.53 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J=8.9$ Hz, 2.5 Hz), 7.93 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_5\text{Cl}$ HClとして

計算値 (%): C, 63.75; H, 6.14; N, 6.56

実測値 (%): C, 63.58; H, 6.38; N, 6.47

【 0 4 1 0 】実施例 1 2 7

2-[7-クロロ-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸塩酸塩

実施例 2 7 と同様の方法により、参考例 2 0 3 で得られた 2-[7-クロロ-1-(4-)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸フェナシル(1.0 g, 2.00 mmol)から題記化合物のフェナシルエステル(1.15 g, 80 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2992, 2942, 1750, 1709, 1667, 1605 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-2.25 (10H, m), 1.95 (6H, s), 2.35-2.42 (2H, m), 2.71-2.81 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 4.02-4.10 (2H, m), 5.35 (2H, s), 5.51 (1H, s), 7.15-7.61 (15H, m, ArH), 7.88-7.92 (2H, m, ArH), 8.06 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

実施例 1 2 0 と同様の方法により、本品(0.93 g, 1.29 mmol)から題記化合物(0.76 g, 92 %)を無定形品の粉末として得た。

IR (KBr): 2938, 2510, 1736, 1709, 1665, 1605, 1590 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.50-2.15 (8H, m), 1.68 (6H, s), 2.80-3.70 (7H, m), 4.00-4.12 (2H, m), 5.67 (1H, s), 7.20-7.42 (11H, m, ArH), 7.59 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_5\text{Cl}$ HClとして

計算値 (%): C, 63.75; H, 6.14; N, 6.56

実測値 (%): C, 64.14; H, 6.22; N, 6.16

【 0 4 1 1 】実施例 1 2 8

2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシビペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[g]キナゾリン-3-イル]イソ酪酸塩酸塩

実施例 2 7 と同様の方法により、参考例 2 0 4 で得られた 2-[1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[g]キナゾリン-3-イル]イソ酪酸フェナシル(0.93 g, 1.69 mmol)から題記化合物のフェナシルエステル(1.01 g, 81 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2942, 1752, 1705, 1663, 1632, 1603 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-2.00 (8H, m), 2.00 (6H, s), 2.05-2.18 (2H, m), 2.39 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.72-2.81 (2H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.14-4.22 (2H,

m), 5.36 (2H, s), 5.52 (1H, s), 7.21-7.60 (16H, m, ArH), 7.83-7.96 (4H, m, ArH), 8.74 (1H, s, ArH).

実施例 1 2 0 と同様の方法により、本品(1.00 g, 1.36 mmol)から題記化合物(0.80 g, 90 %)を無定形品の粉末として得た。

IR (KBr): 2940, 2707, 1740, 1701, 1661, 1632, 1603, 1518 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.74 (6H, s), 1.50-2.20 (8H, m), 2.80-3.72 (7H, m), 4.13-4.22 (2H, m), 5.67 (1H, s), 7.21-7.40 (10H, m, ArH), 7.47-7.55 (1H, m, ArH), 7.63-7.70 (1H, m, ArH), 7.90 (1H, s, ArH), 8.01-8.14 (2H, m, ArH), 8.70 (1H, s, ArH).

元素分析値: $\text{C}_{38}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5$ HClとして

計算値 (%): C, 69.55; H, 6.45; N, 6.40

実測値 (%): C, 69.25; H, 6.41; N, 6.49

【 0 4 1 2 】実施例 1 2 9

2-[6-クロロ-2,4-ジオキソ-1-[4-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ビペラジニル]ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸塩酸塩

実施例 2 7 と同様の方法により、参考例 2 0 2 で得られた 2-[6-クロロ-1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸フェナシル(1.02 g, 1.90 mmol)から題記化合物のフェナシルエステル(0.93 g, 76 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2944, 2818, 1752, 1707, 1665, 1609, 1508 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55-1.85 (4H, m), 1.96 (6H, s), 2.43-2.50 (2H, m), 2.59-2.64 (4H, m), 3.10-3.14 (4H, m), 4.05-4.13 (2H, m), 5.36 (2H, s), 6.83-7.01 (15H, m, ArH), 7.23 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.43-7.62 (4H, m, ArH), 7.88-7.93 (2H, m, ArH), 8.11 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

実施例 1 2 0 と同様の方法により、本品(0.65 g, 1.00 mmol)から題記化合物(0.46 g, 81 %)を無定形品の粉末として得た。

IR (KBr): 2944, 2710, 2620, 1744, 1707, 1665, 1607, 1512 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.55-1.93 (4H, m), 1.71 (6H, s), 3.00-3.22 (6H, m), 3.45-3.75 (4H, m), 4.06-4.12 (2H, m), 6.99-7.14 (4H, m, ArH), 7.57 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J=9.0$ Hz, 2.6 Hz), 7.94 (1H, d, $J=2.6$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{FCl}$ HCl H_2O として

計算値 (%): C, 54.65; H, 5.82; N, 9.80

実測値 (%): C, 54.62; H, 5.85; N, 9.84

【 0 4 1 3 】実施例 1 3 0

2-[7-クロロ-2,4-ジオキソ-1-[4-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ビペラジニル]ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸塩酸塩

実施例 2 7 と同様の方法により、参考例 2 0 3 で得られ

た2-[7-クロロ-1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸フェナシル(0.70 g, 1.31 mmol)から題記化合物のフェナシルエステル(0.54 g, 63 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 2942, 2820, 1752, 1709, 1667, 1605, 1580, 1510 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-1.90 (4H, m), 1.96 (6H, s), 2.48 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 2.60-2.65 (4H, m), 3.13-3.17 (4H, m), 4.05-4.13 (2H, m), 5.36 (2H, s), 6.85-7.01 (4H, m, ArH), 7.16-7.27 (2H, m), 7.42-7.62 (3H, m, ArH), 7.88-7.93 (2H, m, ArH), 8.07 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

実施例120と同様の方法により、本品(0.53 g, 0.82 mmol)から題記化合物(0.46 g, 97 %)を無定形品の粉末として得た。

IR (KBr): 2990, 2942, 2510, 2450, 1734, 1709, 1665, 1605, 1510 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.58-1.95 (4H, m), 1.71 (6H, s), 3.03-3.26 (6H, m), 3.48-3.80 (4H, m), 4.07-4.14 (2H, m), 7.00-7.15 (4H, m, ArH), 7.34 (1H, dd, $J=1.6$ Hz, 8.4 Hz), 7.63 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{FCl} \cdot \text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 53.80; H, 5.90; N, 9.65

実測値 (%): C, 54.22; H, 5.78; N, 9.82

【0414】実施例131

2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメチル-1-ピペラジニル)ブチル]-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸塩酸塩

実施例27と同様の方法により、参考例197で得られた2-[1-(4-ブロモブチル)-6-メチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]イソ酪酸フェナシル(0.55 g, 1.07 mmol)から題記化合物のフェナシルエステル(0.63 g, 86 %)を油状物として得た。

IR (KBr): 3027, 2942, 2876, 2811, 2774, 1752, 1705, 1661, 1624, 1597, 1508 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-1.80 (4H, m), 1.95 (6H, s), 2.25-2.60 (10H, m), 4.00-4.07 (2H, m), 4.21 (1H, s), 5.34 (2H, s), 7.11-7.63 (15H, m, ArH), 7.88-7.94 (3H, m, ArH).

実施例120と同様の方法により、本品(0.57 g, 0.83 mmol)から題記化合物(0.49 g, 95 %)を無定形品の粉末として得た。

IR (KBr): 3400, 2940, 2580, 1730, 1701, 1655, 1624, 1595, 1508 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.69 (6H, s), 1.50-1.85 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.70-3.90 (11H, m, ArH), 4.00-4.12 (2H, m), 7.22-8.00 (13H, m, ArH).

元素分析値: $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 65.53; H, 6.95; N, 8.99

実測値 (%): C, 65.32; H, 7.13; N, 8.72

【0415】実施例132

2,4-ジオキソ-1-[4-[4-(3-インドリル)ピペリジノ]ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン塩酸塩

実施例2と同様の方法(方法4)で、4-ジフェニルメトキシピペリジンの代わりに4-(3-インドリル)ピペリジン(445 mg, 2.22 mmol)を用い、参考例86で得られた1-(4-ブロモブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(600 mg, 2.02 mmol)から題記化合物の遊離塩(617 mg, 73%)を合成した。酢酸エチル-メタノールから再結晶して融点146-147°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 1695, 1684, 1608, 1486 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50-1.98 (6H, m), 2.02-2.24 (4H, m), 2.48 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.79-2.98 (2H, m), 3.02-3.16 (2H, m), 4.16 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 6.99 (1H, s), 7.05-7.30 (3H, m), 7.34-7.44 (2H, m), 7.60-7.75 (2H, m), 7.98 (1H, bs), 8.21 (1H, d, $J=7.2$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 70.56; H, 6.87; N, 13.17.

実測値 (%): C, 70.48; H, 7.01; N, 12.87.

本品(500 mg, 1.20 mmol)を酢酸エチル(10.0 ml)に溶解し、4N塩化水素の酢酸エチル溶液(1.00 ml)を加え、題記化合物(609 mg, ほぼ100%)を合成した。酢酸エチルから再結晶して融点250-252°Cの無色結晶を得た。

IR (KBr): 3606, 3317, 3037, 2655, 2800-2200, 1697, 1675, 1608, 1486 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80-2.28 (6H, m), 2.40-2.70 (4H, m), 2.80-3.24 (5H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 4.08-4.25 (2H, m), 7.02-7.46 (5H, m), 7.60-7.78 (2H, m), 8.19 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 9.65 (1H, bs), 10.60 (1H, bs), 12.06 (1H, bs).

元素分析値: $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 64.74; H, 6.56; N, 12.08.

実測値 (%): C, 64.68; H, 6.53; N, 11.83.

【0416】実施例133

3-[2-(2-シアノメトキシ)エチル]-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン

2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(0.72 g, 1.5 mmol)をDMF(20 ml)に溶解し、NaH(60 %油性、80 mg, 2.0 mmol)を加えた。10分かきまぜた後、(2-クロロエトキシ)アセトニトリル(0.27g, 2.3 mmol)を加えて、90°Cで一夜かきまぜた。冷後、反応混合物に水を加えてエチルエーテルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(Na_2SO_4)後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(20:1, v/v)で溶出して題記化合物(0.78 g, 92 %)を

油状物として得た。

IR (KBr): 1702, 1660, 1610, 1484, 1401 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54-2.25 (10H, m), 2.40 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.69-2.86 (2H, m), 3.40-3.56 (1H, m), 3.93 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 4.14 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 4.32 (2H, s), 4.37 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 5.53 (1H, s), 7.19-7.41 (12H, m), 7.68 (1H, dt, $J=1.8$, 7.4 Hz), 8.22 (1H, dd, $J=1.8$, 7.4 Hz).

【0417】実施例134

2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル]エトキシアセトアミド 塩酸塩

3-[2-(2-シアノメトキシ)エチル]-2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン(1.13 g, 2.0 mmol)、水酸化カリウム(0.30 g)及びエタノール(30 ml)の混合物を8時間加熱還流した。冷後、反応混合物に濃塩酸を加えて酸性とし、クロロホルムで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(Na_2SO_4)後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(20:1, v/v)で溶出して、題記化合物の遊離塩(0.53 g, 45%)を油状物として得た。

IR (KBr): 3332, 3278, 1700, 1652, 1608, 1484, 1455, 1423, 1402 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56-2.04 (8H, m), 2.11-2.31 (2H, m), 2.41 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.69-2.90 (2H, m), 3.42-3.61 (1H, m), 3.82 (2H, t, $J=5.2$ Hz), 3.94 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 4.38 (2H, t, $J=5.2$ Hz), 5.53 (1H, s), 5.91 (1H, br), 6.87 (1H, br), 7.16-7.41 (12H, m), 7.68 (1H, dt, $J=7.9$, 1.6 Hz), 8.22 (1H, dd, $J=8.0$, 1.6 Hz).

本品をメタノール(8 ml)に溶解し、4 N塩化水素の酢酸エチル溶液(2.0 ml)を加えた後、濃縮することにより題記化合物(0.35 g, 28%)を無定形晶として得た。

元素分析値: $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_5$ HCl $0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 64.80; H, 6.72; N, 8.89

実測値 (%): C, 64.63; H, 6.60; N, 8.84

【0418】実施例135

5-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-3-イル]吉草酸エチル塩酸塩

実施例27と同様の方法により、参考例209で得られた5-[1-(4-ブロムブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-3-イル]吉草酸エチル(2.33 g, 5.40 mmol)から題記化合物の遊離塩(3.10 g, 93%)を油状物として得た。

IR (KBr): 2944, 2867, 2811, 2774, 1732, 1698, 1653, 1570 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.52-1.95 (12H, m), 2.04-2.16 (2H, m), 2.32-2.39 (4H, m),

2.68-2.79 (2H, m), 3.39-3.50 (1H, m), 4.00-4.18 (6H, m), 5.52 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 7.21-7.38 (10H, m, ArH), 7.70 (1H, d, $J=5.4$ Hz).

本品(0.56 g)を酢酸エチル(5.0 ml)に溶解し、4N 塩化水素の酢酸エチル溶液(0.30 ml)を加え濃縮した。残渣を五酸化リンの存在下、50℃で乾燥して題記化合物(0.45 g, 75%)を無定形晶として得た。

IR (KBr): 3400, 3061, 3029, 2951, 2870, 2480, 1730, 1698, 1653, 1568 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.16 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.40-2.21 (12H, m), 2.31 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 2.70-3.74 (7H, m), 3.86-3.93 (2H, m), 3.98-4.09 (4H, m), 5.67 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 7.21-7.41 (11H, m), 8.18 (1H, d, $J=5.4$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ HCl $0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 63.38; H, 6.84; N, 6.34

実測値 (%): C, 63.75; H, 6.83; N, 6.51

【0419】実施例136

5-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-3-イル]吉草酸塩酸塩

実施例135で得られた5-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-3-イル]吉草酸エチル(2.54 g, 4.11 mmol)、2N 水酸化ナトリウム(4.0 ml)、テトラヒドロフラン(6.0 ml)およびエタノール(6.0 ml)の混合物を室温で6時間かきまぜ、2N 塩酸で中和した後、クロロホルムで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(MgSO_4)した後濃縮した。残渣をエチルエーテルで処理することにより題記化合物(2.27 g, 86%)を無定形晶の粉末として得た。

IR (KBr): 2955, 2874, 2604, 2537, 1720, 1698, 1649, 1568 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.45-2.35 (14H, m), 2.80-3.75 (7H, m), 3.87-3.94 (2H, m), 4.02-4.08 (2H, m), 5.67 (1H, s), 7.21-7.41 (11H, m), 8.17 (1H, d, $J=5.2$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ HCl H_2O として

計算値 (%): C, 61.52; H, 6.57; N, 6.52

実測値 (%): C, 61.60; H, 6.39; N, 6.38

【0420】実施例137

2-[2,4-ジオキソ-1-[4-(4-ジフェニルメトキシピペリジノ)ブチル]-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-3-イル]イソ酪酸エチル塩酸塩

実施例27と同様の方法により、参考例210で得られた2-[1-(4-ブロムブチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-3-イル]イソ酪酸エチル(1.08 g, 2.59 mmol)から題記化合物の遊離塩(1.28 g, 82%)を油状物として得た。

IR (KBr): 2942, 1740, 1701, 1659, 1574 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.50-1.95 (8H, m), 1.83 (6H, s), 2.04-2.16 (2H, m), 2.34 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 2.68-2.78 (2H, m), 3.39-3.50 (1H, m), 3.94-4.01 (2H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.52 (1H, s), 6.98 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 7.21-7.37 (10H, m, ArH), 7.67 (1H, d, $J=5.2$ Hz).

本品(1.06 g)を酢酸エチル(5.0 ml)に溶解し、4N 塩化水素の酢酸エチル溶液(0.50 ml)を加え濃縮した。残渣を五酸化リンの存在下、50°Cで乾燥して題記化合物(1.03 g, 89 %)を無定形品として得た。

IR (KBr): 3400, 2984, 2938, 2500, 1738, 1698, 1655, 1574 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.13 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.70 (6H, s), 1.55-2.20 (8H, m), 2.80-3.75 (7H, m), 3.95-4.11 (4H, m), 5.67 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 7.20-7.41 (11H, m), 8.17 (1H, d, $J=5.2$ Hz).

元素分析値: $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 62.04; H, 6.74; N, 6.38

実測値 (%): C, 61.76; H, 6.53; N, 6.26

【0421】実験例 1

モルモットにおけるヒスタミン惹起皮膚血管透過性亢進

反応に対する作用

雄性(ハートレー)Hartley系モルモット(体重約500 g)を使用した。エチルエーテル麻酔下に背部体毛を電気バリカンを用いて刈った後、2.5%ポンタミンスカイブルー液 1mlを静脈内投与し、直ちに背部左右二カ所の皮内に $3\mu\text{g/ml}$ のヒスタミン液 0.1mlをそれぞれ投与した。30分後に動物を頭部殴打により気絶させた後、頸部を切断し放血により屠殺した。背部の皮を剥ぎそれぞれのブルー スポットの長径および短径(mm)を測定しその積を求め、積の平均値を血管透過性指数とした。薬物はいずれも 5% アラビアゴム液に懸濁し、ヒスタミン投与1時間前に 0.2ml/100g体重の容量で経口投与した。また、対照群の動物には同容量の 5% アラビアゴム液を投与した。被検体の本反応に対する抑制率を「数1」に従い算出した。

【数1】ヒスタミン惹起皮膚血管透過性亢進抑制率(%) = $100 \times (1 - \text{薬物投与時の血管透過性指数} / \text{対照群の血管透過性指数})$
結果を「表1」に示す。

【0422】

【表1】

ヒスタミン惹起皮膚血管透過性に対する被検体の作用

実施例化合物	ヒスタミン惹起皮膚血管透過性亢進抑制率(%) 3mg/kg経口投与
2	88
8	92
12	80
17	91
27	94
30	88
33	88
35	87
40	90
52	88
53	90
60	93
93	84
94	83
95	85
120	86
124	90
125	81

【0423】実験例 2

1) モルモット好酸球の調製

ハートレー系雄性モルモットに馬血清(Bio-Whittaker, Inc.) 2mlを週1回8週間連続に腹腔内投与した。最終投与48時間後に生理食塩液 75mlを腹腔内に注入した後、

その回収液を400×gで5分間遠心した。その沈渣をPercol 11液(比重d=1.07) 5mlに懸濁し、Percol 11比重不連続層(比重d=1.112, 5ml; d=1.095, 10ml; 1.090, 10ml; d=1.085, 5ml)に重層し、1000×gで25分間(20°C)遠心した。比重d=1.112およびd=1.095の境界面にできた細胞層を分取

した。分取した細胞沈渣に混入する赤血球は低張処理（水に30分間懸濁）により除去した。10mM Hepes（同仁化学）を含むHanks液（Hanks-Hepes）にて3回洗浄し、2%ヒト血清アルブミン（和光純薬またはシグマ）を含むHanks-Hepes液（Hanks-Hepes-HSA）に懸濁し、 5.56×10^6 cells/mlに調製した。なお、好酸球の純度は90%であり、そのバイアビリティ（viability）は98%以上であった。

【0424】2）化学遊走反応抑制測定法
下室の24穴培養皿にHanks-Hepes-HSA液に懸濁したLTB₄（終濃度 10^{-8} M Cascade Biochemical Ltd.）600 μ lを入れ、炭酸ガスインキュベーター中で37℃、30分間保温し

た。また、該24穴培養皿に、上室となるChemotaxicell（Polycarbonate membrane, pore size 3 μ m、厚さ10 μ m）を装着した後に、37℃、15分間恒温槽でインキュベーションした好酸球浮遊液 200 μ l（ 5×10^6 cells/ml）を上室に添加した。炭酸ガスインキュベーターで2時間反応後、Chemotaxicellを除去し、下室内液に 2%（W/V）EDTA生理食塩水溶液 60 μ lを添加した。氷冷した後、下室内液中に遊走した細胞数を血球計算機（Coulter Counter（商品名））にて計測した。なお、薬物は、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）に溶解し、終濃度 10^{-5} Mとなるように下室と上室の両方に添加した。

【数2】

薬物添加時の遊走細胞数

$$\text{化学遊走反応抑制率} = \left(1 - \frac{\text{薬物非添加時の遊走細胞数}}{\text{薬物添加時の遊走細胞数}} \right) \times 100$$

被検体（ 1×10^{-5} M濃度）のLTB₄による化学遊走反応に対する抑制率を求めた。結果を「表2」に示す。

【0425】

【表2】

モルモット好酸球における LTB₄ 惹起化学遊走反応に対する作用

実施例化合物	抑制率（%）
2	91
6	67
10	50
12	66
13	66
22	72
26	50
27	52
30	77
33	54
46	52
55	64
56	73
58	84
60	65
69	96
86	55
93	62
98	50
97	62
101	50
109	55
110	122
111	80
114	54
115	56
116	52

【0426】

製剤例1

(1)実施例2の化合物	10.0mg
(2)乳糖	60.0mg
(3)コーンスターチ	35.0mg
(4)ゼラチン	3.0mg
(5)ステアリン酸マグネシウム	2.0mg

実施例2で得られた化合物10.0mgと乳糖60.0mgおよびコーンスターチ35.0mgの混合物を10%ゼラチン水溶液0.03ml（ゼラチンとして3.0mg）を用い、1mmメッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し再び篩過した。かくして得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム2.0mgと混合し、圧縮した。得られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアガムの水懸液による糖衣でコーティングした。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得た。

製剤例5

(1)実施例2の化合物	10.0mg
(2)乳糖	70.0mg
(3)コーンスターチ	50.0mg
(4)可溶性デンプン	7.0mg
(5)ステアリン酸マグネシウム	3.0mg

実施例2で得られた化合物10.0mgとステアリン酸マグネシウム3.0mgを可溶性デンプンの水溶液0.07ml（可溶性デンプンとして7.0mg）で顆粒化した後、乾燥し、乳糖70.0mgおよびコーンスターチ50.0mgと混合した。混合物を圧縮して錠剤を得た。

【0429】製剤例6

実施例60で得られた化合物を用いて、製剤例5と同様にして錠剤を得た。

製剤例9

(1)実施例2の化合物	5.0mg
(2)食塩	20.0mg
(3)蒸留水	全量2mlとする

実施例2で得られた化合物5.0mgおよび食塩20.0mgを蒸留水に溶解させ、水を加えて全量2.0mlとした。溶液をろ過し、無菌条件下に2mlのアンフルに充填した。アンフルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得た。

【0431】製剤例10

実施例60で得られた化合物を用いて、製剤例9と同様にして錠剤を得た。

製剤例11

実施例120で得られた化合物を用いて、製剤例9と同様にして錠剤を得た。

【0427】製剤例2

実施例60で得られた化合物を用いて、製剤例1と同様にしてコート錠を得た。

製剤例3

実施例120で得られた化合物を用いて、製剤例1と同様にしてコート錠を得た。

製剤例4

実施例124で得られた化合物を用いて、製剤例1と同様にしてコート錠を得た。

【0428】

(1)実施例2の化合物	10.0mg
(2)乳糖	70.0mg
(3)コーンスターチ	50.0mg
(4)可溶性デンプン	7.0mg
(5)ステアリン酸マグネシウム	3.0mg

製剤例7

実施例120で得られた化合物を用いて、製剤例5と同様にして錠剤を得た。

製剤例8

実施例124で得られた化合物を用いて、製剤例5と同様にして錠剤を得た。

【0430】

(1)実施例2の化合物	5.0mg
(2)食塩	20.0mg
(3)蒸留水	全量2mlとする

製剤例12

実施例124で得られた化合物を用いて、製剤例9と同様にして錠剤を得た。

【0432】

【発明の効果】本件化合物（I）またはその塩は、優れた抗アレルギー作用、抗ヒスタミン作用、抗炎症作用、好酸球化学遊走抑制作用などを有し、喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、蕁麻疹などの予防・治療薬として有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

A61K 31/505

識別記号

ADA

AED

FI

A61K 31/505

ADA

AED

(1 1 8)

特開平11-152275

	AEM
C 0 7 D 471/04	1 1 8
487/04	1 4 8
495/04	1 0 5

	AEM
C 0 7 D 471/04	1 1 8 Z
487/04	1 4 8
495/04	1 0 5 Z